

Aus dem Institut für Sport- und Präventivmedizin
Bereich Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Verhalten der kardialen Marker BNP, NT-proBNP , cTnI und hs-cTnT
nach standardisierten Belastungen bei Sportlern mit Sportherz,
Sportlern ohne Sportherz und untrainierten Kontrollprobanden**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von Stephan Rau
geb. am 08.11.1979 in Saarbrücken

I. Tag der Promotion:

II. Dekan:

III. Berichterstatter:

I.	Zusammenfassung	1
II.	Einleitung	7
II.I.	Natriuretische Peptide BNP und NT-proBNP	10
II.I.I.	Allgemeine Einführung	10
II.I.II.	Biochemie und Physiologie	11
II.I.III.	BNP und NT-proBNP in der Klinik	14
II.I.IV.	BNP und NT-proBNP im Sport	14
II.II.	Troponin I und T	16
II.II.I.	Allgemeine Einführung	16
II.II.II.	Biochemie und Physiologie	16
II.II.III.	Problematik der Troponin-Assays	19
II.II.IV.	Troponin I und Troponin T in der Klinik	20
II.II.V.	Troponin I und Troponin T im Sport	21
II.III.	Sportherz	23
II.III.I.	Allgemeine Einführung	23
II.III.II.	Bedeutung der Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer Hypertrophie im klinischen Kontext	24
II.IV.	Fragestellung	26
III.	Methodik	28
III.I.	Probanden	28
III.I.I.	Sportler mit Sportherz	28
III.I.II.	Sportler ohne Sportherz	28
III.I.III.	Kontrollgruppe	29
III.II.	Eingangsuntersuchung	29
III.II.I.	Elektrokardiogramm	29
III.II.II.	Blutdruck	30
III.II.III.	Herzfrequenzen	30
III.III.	Ergometrien	30
III.IV.	Echokardiographie	32
III.V.	Spiroergometrie	33
III.VI.	Laborbestimmungen	33
III.VI.I.	Laktat	33
III.VI.II.	Kardiale Marker Troponin I (cTnI), hochsensitives Troponin T (hs-cTnT), Brain Natriuretic Peptide (BNP) und N-terminales proBNP (NT-proBNP)	34
III.VI.II.I.	Kardiales Troponin I (cTnI)	36
III.VI.II.II.	Hochsensitives Troponin T (hs-cTnT)	37
III.VI.II.III.	Brain Natriuretic Peptide (BNP)	37
III.VI.II.IV.	N-terminales proBNP (NT-proBNP)	37
III.VI.III.	Kreatinkinase (CK) und Kreatinkinase-MB (CK-MB)	38
III.VI.IV.	Sonstige Laborparameter	38
III.VII.	Statistik	38

IV.	Ergebnisse	40
IV.I.	Leistungsphysiologische Parameter	40
IV.I.I.	Laktat	40
IV.I.II.	Herzfrequenzen	41
IV.I.III.	Herzzeitvolumen	42
IV.II.	Kardiale Marker	43
IV.II.I.	BNP	43
IV.II.I.I.	BNP-Verläufe	43
IV.II.I.II.	BNP-Anstiege	50
IV.II.I.III.	Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes	51
IV.II.II.	NT-proBNP	52
IV.II.II.I.	NT-proBNP-Verläufe	52
IV.II.II.II.	NT-proBNP-Anstiege	55
IV.II.II.III.	Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes	56
IV.II.III.	Troponin I	60
IV.II.IV.	hs-cTnT	60
IV.II.IV.I.	hs-cTnT-Verläufe	60
IV.II.IV.II.	hs-cTnT-Anstiege	64
IV.II.IV.III.	Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes	65
IV.III.	Sonstige Laborparameter	70
IV.III.I.	CK und CK-MB	70
IV.III.II.	Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes	72
IV.IV.	Echokardiographische Messungen	73
IV.IV.I.	Systolische Funktion	73
IV.IV.II.	Diastolische Funktion	73
IV.IV.II.I.	E/A-Verhältnis	73
IV.IV.II.II.	Isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT)	74
IV.IV.III.	Herzfrequenzen	75
IV.IV.IV.	Pathologische Befunde	76
IV.V.	Zusammenhänge der belastungsinduzierten Anstiege der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT	77
IV.V.I.	Zusammenhänge zwischen den in der Eingangsuntersuchung erhobenen Befunden und den Anstiegen der kardialen Marker	77
IV.V.II.	Zusammenhänge zwischen den leistungsphysiologischen Parametern und den Konzentrationsänderungen der kardialen Marker	78
IV.V.III.	Zusammenhänge zwischen den Anstiegen der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT	81
IV.V.IV.	Zusammenhänge zwischen den muskuloskelettalen Nekroseparametern CK bzw. CK-MB und den myokardialen Nekroseparametern cTnI und hs-cTnT	81
IV.V.V.	Zusammenhänge zwischen den echokardiographischen Befunden und den Konzentrationsänderungen der kardialen Marker	82

V.	Diskussion	83
V.I.	Kardiale Marker	83
V.I.I.	Natriuretische Peptide	83
V.I.I.I.	Natriuretische Peptide und Belastung	83
V.I.I.II.	Natriuretische Peptide und Sporthertz	86
V.I.II.	Troponine	87
V.I.II.I.	Troponine und Belastung	87
V.I.II.II.	Troponine und Sporthertz	91
V.I.III.	Zusammenhang zwischen den Anstiegen der natriuretischen Peptide und den kardialen Troponinen	92
V.II.	Echokardiographie	93
V.II.I.	Systolische Funktion	95
V.II.II.	Diastolische Funktion	97
V.III.	Schlussfolgerung	98
V.IV.	Limitationen	98
VI.	Literaturverzeichnis	99
VII.	Publikationen	123
VIII.	Danksagung	124

I. Zusammenfassung

Heutzutage haben sich die kardialen Troponine I (cTnI) und T (cTnT) als Goldstandard in der laborchemischen Infarktdiagnostik etabliert. Gleiches gilt in den letzten Jahren für die natriuretischen Peptide Brain Natriuretic Peptid (BNP) und N-terminales proBNP (NT-proBNP) bei der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz. Aufgrund einer Prädiktion hinsichtlich der Mortalität eines Myokardinfarktes anhand der initialen cTnI- bzw. BNP-Konzentrationen scheint es daher nicht verwunderlich, dass durch den Nachweis von erhöhten Konzentrationen der kardialen Marker bei Sportlern unter Belastung, auch im Hinblick auf wiederkehrende Todesfälle bei Sportlern, eine mögliche gesundheitsschädliche Gefährdung durch den Sport diskutiert wird.

Das Ziel dieser Arbeit war, durch standardisierte Untersuchungen unter Laborbedingungen die Einflüsse der Belastungsdauer und Belastungsintensität auf den Anstieg der kardialen Marker und deren Bedeutung bei Ausdauersportlern mit Sportherz sowie bei Sportlern ohne Sportherz und einem Kontrollkollektiv gesunder Untrainierter zu untersuchen. Es wurde zum einen die Hypothese aufgestellt, dass höhere Belastungen zu einem höheren Anstieg von BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT führen, wobei der höchste Anstieg bei hochintensiven Belastungen beobachtet wird. Zusätzlich wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei gleicher individueller metabolischer Belastung (gemessen an der individuellen anaeroben Schwelle (IAS)) der Anstieg der kardialen Marker bei Untrainierten, Sportlern ohne Sportherz und Sportlern mit Sportherz vergleichbar ist.

Zur Überprüfung der Hypothesen wurden in diese Studie nach einer eingehenden internistisch-sportmedizinischen Untersuchung mit Belastungs-EKG, Bestimmung der individuellen anaeroben Schwelle (IAS) nach Stegmann et al. bzw. der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) und einer Ruhe-Echokardiographie 30 Probanden aufgenommen: 11 Sportler mit Sportherz (Alter: 26 ± 6 Jahre, Größe: 182 ± 5 cm, Gewicht: 73 ± 6 kg, VO_{2max} : 68 ± 6 ml/min/kg, IAS: 261 ± 38 W, Herzvolumen: $14,2 \pm 0,7$ ml/kg), 10 Sportler ohne Sportherz (Alter: 24 ± 5 Jahre, Größe: 183 ± 3 cm, Gewicht: 77 ± 4 kg, VO_{2max} : 57 ± 6 ml/min/kg, IAS: 217 ± 20 W, Herzvolumen: $12,2 \pm 0,5$ ml/kg) und 9 Untrainierte mit einer sportlichen Betätigung von weniger als zwei Stunden pro

Woche (Alter: 29 ± 4 Jahre, Größe: 182 ± 8 cm, Gewicht: 82 ± 14 kg, VO_{2max} : 41 ± 6 ml/min/kg, IAS: 115 ± 43 W, Herzvolumen: $10,3 \pm 1,2$ ml/kg). Um etwaige altersbedingte Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems auszuschließen, war zum Studienzeitpunkt kein Proband älter als 35 Jahre.

Anhand der in der Eingangsuntersuchung ermittelten IAS mussten sämtliche Probanden an verschiedenen Tagen mit einem Abstand von einer Woche drei fahrradergometrische Belastungen (Belastung A: 60-minütige Belastung mit 70% der IAS; Belastung B: 60-minütige Belastung mit 90% der IAS; Belastung C: Belastung mit 110% IAS bis zur subjektiven Erschöpfung) in randomisierter Reihenfolge absolvieren. Im Rahmen der Belastungen wurde das BNP, das NT-proBNP, das cTnI und das hs-cTnT vor, 30 min nach Belastungsbeginn und am Belastungsende sowie nach einer Stunde, nach drei Stunden und nach 24 Stunden durch eine venöse Blutentnahme bestimmt. Während der Belastungen wurde durch eine Spiroergometrie das Herzzeitvolumen nach der Methode nach Stringer et al. abgeschätzt. Um eine zusätzlich Aussage über die systolische und diastolische Funktion treffen zu können, erfolgte unmittelbar vor und eine Stunde nach den Belastungen eine echokardiographische Diagnostik inklusive Gewebedoppler.

In allen Gruppen konnten mit zunehmender Belastungsintensität zunehmende BNP-Anstiege gemessen werden, mit den höchsten Anstiegen bei den höchsten Belastungsintensitäten. Die Anstiege unterschieden sich innerhalb der Gruppe der Sportler mit Sportherz bzw. in der Gruppe der Untrainierten signifikant ($p < 0,05$) und innerhalb der Gruppe der Sportler ohne Sportherz sehr signifikant ($p < 0,01$).

Im Gegensatz zum BNP fanden sich die hs-cTnT-Anstiege nicht unmittelbar beim Belastungsabbruch, sondern erst bei drei Stunden nach Belastungsende und mit den größten Anstiegen bei einer Belastung mit 90% der IAS. Zu berücksichtigen ist hier die geringere Belastungsdauer bei 110% im Vergleich zu 90 % der IAS (28 ± 13 min vs. 60 min), was auch statistisch durch einen signifikanten Zusammenhang zwischen den hs-cTnT-Anstiegen und dem Zeitpunkt des Belastungsabbruches bei 110% IAS belegt werden konnte ($p < 0,01$, $R = 0,57$). Die hs-cTnT-Anstiege unterschieden sich nur innerhalb der Gruppe der Sportler mit Sportherz sehr signifikant ($p < 0,01$) bzw. innerhalb der Gruppe der Untrainierten signifikant ($p < 0,05$).

Für NT-proBNP konnten trotz steigender Belastungsintensität auf allen Belastungsstufen nahezu identische Anstiege gemessen, für cTnI konnten keine Anstiege bestimmt werden.

Ein Unterschied zwischen den Anstiegen der einzelnen Gruppen bestand sowohl bei hs-cTnT als auch bei BNP bzw. NT-proBNP nicht.

Spirometrisch konnte bei allen Gruppen mit zunehmender Belastungsintensität ein Anstieg des Herzzeitvolumens bestimmt werden. Die Herz-Zeit-Volumina am der Ende der einzelnen Belastungen unterschieden sich sowohl innerhalb als auch zwischen den einzelnen Gruppen höchst signifikant ($p < 0,001$). Die echokardiographischen Untersuchungen zeigten vor und nach Belastung keine Einschränkungen der systolischen bzw. diastolischen Funktion. Ebenso konnte kein Zusammenhang zwischen den echokardiographischen und laborchemischen Befunden nachgewiesen werden.

Schlussfolgernd wurde mit dieser Studie die Intensität als Faktor für die belastungsinduzierten BNP- bzw. hs-cTnT-Anstiege bei Sportlern mit und ohne Sporthertz bzw. den Untrainierten identifiziert. Zusätzlich besteht für die hs-cTnT-Anstiege bei höchsten Belastungsintensitäten eine Abhängigkeit von der Belastungsdauer. Durch den fehlenden echokardiographischen Nachweis einer systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion sind die hier bestimmten hs-cTnT-Konzentrationen nicht als Folge einer myokardialen Schädigung im Sinne einer kardiomyozytären Nekrose zu werten bzw. sind die hier bestimmten BNP- und NT-pro-Konzentration nicht als laborchemische Zeichen einer myokardialen Dysfunktion im Sinne einer Herzinsuffizienz anzusehen. Aufgrund vergleichbarer Anstiege für BNP auf einer individuell gleichen Belastungsintensität für Sportler mit Sporthertz, Sportler ohne Sporthertz und der gesunden Kontrollgruppe sind die Ergebnisse jedoch ein Beweis für die physiologische Vergrößerung des Sporthertzens bei höherer Leistungsfähigkeit.

Summary

Nowadays cardiac troponins I (cTnI) and T (cTnT) have been established as the gold standard in the diagnosis of myocardial infarction. In the last few years the same has applied for the natriuretic peptides Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-terminal proBNP (NT-proBNP) in the diagnosis and treatment of heart failure. Therefore, with regard to the mortality of myocardial infarction due to a prediction based on the initial cTnI and BNP concentrations, it seems not surprising that by the detection of elevated concentrations of cardiac markers in athletes after exercise, a possible harmful exposure by the sport will be discussed, also under the aspect of the recurring sudden deaths of athletes.

The aim of this study was, through standardized tests performed under laboratory conditions, to investigate the effects of exercise duration and intensity on the increase of cardiac markers and their relevance for athletes with and without athlete's hearts and a control group of healthy untrained subjects. On the one hand, it was hypothesised that intensive exercises cause higher increases in BNP, NT-proBNP, cTnI and hs-cTnT and that the highest increase can be observed in high intensity exercises. Additionally, it was hypothesized that with the same individual metabolic stress (determined by the individual anaerobic threshold (IAS)), the increase of cardiac markers in untrained subjects is comparable to athletes with and without athlete's hearts.

To test the hypotheses, 30 subjects were included in this study after an sports medical examination with exercise-ECG, determination of the individual anaerobic threshold (IAS) by Stegmann et al. respectively the maximal oxygen uptake (VO_{2max}) and a resting echocardiography: 11 athletes with athlete's hearts (age: 26 ± 6 years, height: 182 ± 5 cm, weight: 73 ± 6 kg, VO_{2max} : 68 ± 6 ml/min/kg, IAS: 261 ± 38 W; heart volume: $14,2 \pm 0,7$ ml/kg), 10 athletes without athlete's hearts (age: 24 ± 5 years, height: 183 ± 3 cm, weight: 77 ± 4 kg, VO_{2max} : 57 ± 6 ml/min/kg, IAS: 217 ± 20 W, heart volume: $12,2 \pm 0,5$ ml/kg) and 9 untrained subjects with a physical activity of less than two hours a week (age: 29 ± 4 years, height: 182 ± 8 cm, weight: 82 ± 14 kg, VO_{2max} : 41 ± 6 ml/min/kg, IAS: 115 ± 43 W, heart volume: $10,3 \pm 1,2$ ml/kg). To avoid possible age-related changes in the cardiovascular system, no subject was older than 35 years at the study date.

Based on the IAT determined during the first examination, all subjects had to perform three exercises on the cycle ergometer at different days with an interval of one week in randomized order (exercise A: 60 minutes at an intensity of 70% IAT; exercise B: 60 minutes at an intensity of 90% IAT; exercise C: an intensity of 110% IAT until exhaustion). During exercise, BNP, NT-proBNP, cTnI and hs-cTnT were determined by venous blood samples taken before exercise at rest, 30 minutes after the start of exercise and at the end of exercise, as well as one hour and three hours after exercise and on the following day about 24 h after exercise. The cardiac output was measured by the method of Stringer et al. via spirometry. In order to allow an additional statement about the systolic and diastolic function, echocardiographic diagnosis including tissue Doppler was performed immediately before and one hour after the exercise.

Growing BNP increases were measured by increasing exercise intensity in all groups, with the highest increases at the highest exercise intensities. The increases differ significantly among athletes with athlete's hearts respectively among untrained subjects ($p < 0,05$), and very significantly among athletes without athlete's hearts ($p < 0,01$).

In contrast to BNP, increases in hs-cTnT were not found at the end of the exercise, but three hours after the end of the exercise, with the largest increases at an exercise intensity of 90 % IAT. It should be considered that there was a shorter exercise duration with 110 % IAT compared to an exercise with 90 % IAT (28 ± 13 min vs. 60 min), which was also demonstrated by an statistical correlation between the hs-cTnT increases and the moment of exercise cessation ($p < 0,01$, $R = 0,57$). The hs-cTnT increases differ only within the group of athletes with athlete's hearts very significantly ($p < 0,01$) respectively significantly within the group of untrained subjects ($p < 0,05$). For NT-proBNP nearly identical increases were measured despite increasing exercise intensities, no increases could be determined for cTnI at all. There were no differences between the increases of the individual groups for hs-cTnT nor for BNP and NT-proBNP.

In all groups an increase in cardiac output could be spirometrically determined with increasing exercise intensity. The cardiac outputs at the end of the single exercises differ highly significantly within as well as between the single groups ($p < 0,001$). The echocardiographic examinations before and after the exercise showed no reduction of

the systolic or diastolic function. Neither was a correlation detected between the echocardiographic and the laboratory chemical findings.

As a conclusion of this study, intensity was identified as a factor for exercise induced increases of BNP respectively hs-cTnT for athletes with athlete's hearts, athletes without athlete's hearts and untrained subjects. In addition, there is a dependency between the exercise time and the hs-cTnT increases at the highest exercise intensities. Because of the missing echocardiographic evidence of systolic or diastolic dysfunction, the hs-cTnT concentrations measured are not to be considered as a result of myocardial damage in the sense of myocardial necrosis nor can the BNP and NT-proBNP values be regarded as a laboratory chemical sign of a myocardial dysfunction with heart failure. Because of comparable increases of BNP for athletes with athlete's hearts, for athletes without athlete's hearts and untrained subjects to a similar individual equal exercise intensity, these results give evidence for the physiological hypertrophy of the athlete's heart with higher performance.

II. Einleitung

Seit der Begründung der Medizin durch Hippokrates gibt es Bestrebungen, den Nutzen bzw. die Risiken einer sportlichen Betätigung, insbesondere einer langen Ausdauerbelastung, zu untersuchen. Vielleicht in Kenntnis der Todesfälle von Pheidippides und Eucles, welche unmittelbar nach einer Belastung über eine Marathondistanz verstarben, schrieb Hippokrates daher in einem seiner Bücher, dass eine sportliche Betätigung nur Teil einer gesunden Lebensweise sei und in Maßen ausgeübt werden soll (Thompson et al. 2004, Thompson et al. 2006).

Durch immer wiederkehrende Todesfälle von Leistungs- bzw. Hobbysportlern bei oder nach sportlicher Belastung (Maron et al. 1993, FAZ 2002, Focus Online 2007, Berliner Morgenpost 2013), ist die Frage, ob Ausdauersport ungesund ist, auch heutzutage immer wieder präsent (Kindermann et al. 2007, Scharhag et al 2011, Kim et. al 2013, Scharhag et al 2013). Statistisch gesehen stellen kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigsten Ursachen für Todesfälle bei Sportlern dar. Stehen bei Sportlern unter 35 Jahren noch die Kardiomyopathie, die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie, kongenitale Anomalien der Koronarien und die Myokarditis im Vordergrund, so ist es bei Sportlern über 35 Jahren die koronare Herzkrankheit (Corrado et al. 2009, Kim et al. 2013).

Durch Bestimmung kardialer Marker bzw. echokardiographische Untersuchung bei und nach Ausdauerbelastungen wurde in regelmäßigen Abständen über eine mögliche kardiale Schädigung nach Ausdauerbelastungen diskutiert. Zu Beginn der 80er Jahre wurde mit dem Nachweis von deutlich erhöhten Kreatinkinase-MB-Werten (CK-MB) nach einem Boston Marathon zunehmend über einen möglichen myokardialen Schaden nach Ausdauerbelastungen nachgedacht. Zu diesem Zeitpunkt galt die Kreatinkinase-MB als spezifischer Marker zum Nachweis von myokardialen Nekrosen. Unauffällige Myokard-Szintigramme bei Sportlern mit erhöhten CK-MB-Werten und der Nachweis von erhöhten CK-MB-Konzentrationen in der Skelettmuskulatur von Sportlern machten einen myokardialen Ursprung der CK-MB-Werte durch Myokardnekrosen jedoch unwahrscheinlich (Siegel et. al 1981, Thompson et al. 2006).

Mitte der 90er Jahre flammte die Diskussion über mögliche myokardiale Schäden nach Ausdauerbelastungen erneut auf, nachdem Koller et al. bei einem Sportler nach einem

Berlin-Marathon bzw. Laslett et al. bei allen Studienteilnehmer nach einem 100-Meilen-Lauf erhöhte Troponin-Werte nachweisen konnten (Koller et al. 1995, Laslett et al. 1996). Die kardialen Troponine haben die Kreatinkinase in der Infarktdiagnostik abgelöst und gelten seit dem Jahr 2000 nach der Redefinition des Myokardinfaktes durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie und dem American College Of Cardiology Komitee als laborchemischer Goldstandard zum Nachweis myokardialer Nekrosen (Korff et al. 2006).

Mit dem Nachweis von echokardiographischen Auffälligkeiten im Sinne von Hypokinesien zusammen mit dem Nachweis von erhöhten Troponin-Werten bei Sportlern, die einen Ironman absolvierten, wurde die These einer kurzfristigen Funktionseinschränkung des Herzens nach Ausdauerbelastungen im Sinne eines "cardiague fatigue" tatsächlich verworfen und stattdessen myokardiale Schäden als Ursache angenommen (Douglas et al. 1987, Rifai et al. 1999).

Schließlich wiesen Ohba et al. im Jahr 2001 im Rahmen eines 100 km Ultramarathons eine Korrelation zwischen dem ANP- bzw. BNP-Anstieg und dem cTnT-Anstieg nach. Auch hier wurde ein subklinischer myokardialer Schaden als Ursache für die Anstiege angesehen (Ohba et al. 2001). Das Brain Natriuretic Peptide trägt heutzutage in der Klinik zur Diagnose der Herzinsuffizienz bei. Es spiegelt einen erhöhten myokardialen Wandstress durch eine Volumen- und Druckbelastung wider (Luchner et al. 2003, Mair et al. 2008).

In den letzten Jahren wurde jedoch zunehmend deutlich, dass die Schlussfolgerungen der ersten Studien erneut überprüft werden müssen. So wurden z.B. Flüssigkeitsverluste oder -verschiebungen durch die Belastungen mit entsprechenden Auswirkungen auf Vor- und Nachlast bzw. die unterschiedlichen Herzfrequenzen vor und unmittelbar nach Belastung, nicht berücksichtigt. All diese Faktoren haben z.B. Auswirkungen auf die echokardiographisch erhobenen Messparameter (Thompson et al. 2006, Kindermann et al. 2007). Ebenfalls unberücksichtigt blieb in den ersten Studien die noch bei den Immunassays der ersten Generation vorhandene Kreuzreaktion zwischen kardialem und muskulärem Troponin, wodurch zwischen muskulärem oder kardialem Ursprung nicht unterschieden werden konnte (Scharhag et al. 2008 a)).

Im Gegensatz zu kardial vorerkrankten Patienten, bei denen die spezifischen kardialen Marker auf das Vorhandensein einer kardialen Ischämie, eines kardialen Schadens oder

einer kardialen Dysfunktion hinweisen, ist es bis zum jetzigen Zeitpunkt unklar, ob das Vorhandensein dieser Marker bei Sportlern nach Ausdauerbelastungen als ein Zeichen für einen klinischen relevanten Schaden zu deuten oder ob sie Zeichen einer physiologischen Anpassung nach Ausdauerbelastungen sind (Scharhag et al. 2008 a), Shave et al. 2012). Es kann ebenfalls keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Troponin-Erhöhen bei Sportlern nach extremen Belastungen das Risiko an kardialen Ereignissen zu versterben, beeinflusst (Apple et. al 2002, Vidotto et al. 2005).

II.I. Natriuretische Peptide BNP und NT-proBNP

II.I.I. Allgemeine Einführung

Nachdem De Bold 1981 erstmals bei Ratten eine gesteigerte Diurese, Natriurese und einen Blutdruckabfall nach Injektion von aus Vorhöfen gewonnen Peptiden beobachtete, wurde im weiteren Verlauf zunehmend deutlich, dass das Herz nicht nur als mechanische Blutpumpe, sondern auch als endokrines Organ anzusehen ist (De Bold et al. 1981). In den folgenden Jahren wurden weitere Peptide mit natriuretischer Wirkung im menschlichen Blut und im peripheren Gewebe nachgewiesen und unter der Familie der natriuretischen Peptide zusammengefasst.

Heute besteht die Familie der natriuretischen Peptide aus dem 1981 von de Bold erstmals beschriebenen (De Bold et al. 1981) und 1984 von Kangawa identifizierten ANP (Kangawa et al. 1984), dem 1988 von Sudoh in Schweinengehirnen gefundenen BNP (Sudoh et al. 1988), dem 1990 ebenfalls von Sudoh beschriebenen CNP (Sudoh et al. 1990), dem 1998 von Schulz-Knappe beschriebenen Urodilatin (Schulz-Knappe et al. 1988) und schließlich dem 1992 von Schweitz et al. zuerst im Gift der grünen Mamba gefundenen Dendroaspis (Schweitz et al. 1992) (Abbildung 1).

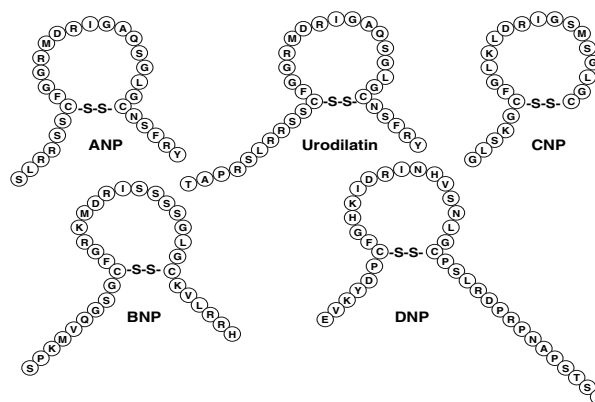


Abbildung 1: Familie der natriuretischen Peptide (Lee et al. 2007)

Da BNP zuerst in Schweinengehirnen nachgewiesen wurde, nannten Sudoh et. al das Peptid entsprechend „Brain Natriuretic Peptide“ (Sudoh et al. 1988). Im weiteren Verlauf konnte gezeigt werden, dass auch im Herzen, vor allem im Vorhof, vermehrt BNP exprimiert wird. Aufgrund der höheren ventrikulären Masse stammen jedoch unter physiologischen Bedingungen 60% des laborchemisch nachgewiesenen BNP aus den Ventrikeln (Mukoyama et al. 1991). Seither wird das Brain Natriuretic Peptide auch als “B-Type-natriuretic peptide“ bezeichnet (Goetze et al. 2004). Neben dem Herz und Gehirn wurde BNP beim Menschen noch in der Lunge, der Aorta, den Nieren bzw. Nebennieren, der Schilddrüse, den Ovarien, der Milz und im Uterus nachgewiesen (Gerbes et al. 1994).

II.I.II. Biochemie und Physiologie

Das kodierende Gen für BNP ist zusammen mit dem Gen für ANP in einer Art Tandemformation auf Chromosom 1 lokalisiert und besteht aus drei Exons und zwei Introns (Nakao et al. 1992, Tamura et al. 1996). Der Hauptstimulus für die Freisetzung von BNP ist eine Erhöhung der ventrikulären Wandspannung (Tabbibizar et al. 2002), aber auch eine Ischämie bzw. Hypoxie, Endothelin 1, Angiotension II, Cytokine und Katecholamine können eine erhöhte BNP-Synthese hervorrufen (Mair et al. 2008).

Nach der Translation des BNP-Gens entsteht preproBNP, von dem jedoch noch vor Beendigung der Translation des C-terminalen Endes im sarkoplasmatischen Retikulum ein Signalpeptid von 26 Aminosäuren abgespalten wird. Das Ergebnis ist ein Prohormon aus 108 Aminosäuren, proBNP. ProBNP wird wiederum im Inneren der Kardiomyozyten oder während der Sekretion durch die Prohormon-Konvertasen Furin und Corin in das biologisch aktive 32-Aminosäure-große BNP und das biologisch inaktive und 76-Aminosäure-große NT-proBNP gespalten (Martinez-Rumayor et al. 2008, Mair et al. 2008). Durch Glykolysierung von proBNP kann die Spaltung durch Furin jedoch beeinträchtigt werden, so dass auch proBNP im Plasma vor allem bei Herzinsuffizienz nachgewiesen werden kann (Nishikimi et al. 2011). BNP besitzt wie alle natriuretischen Peptide eine 17-Aminosäure-große Ringstruktur mit einer Disulfidbrücke zwischen zwei Cystein-Aminosäuren, welche für die biologische Aktivität verantwortlich ist (Mair et al. 2001) (Abbildung 2).

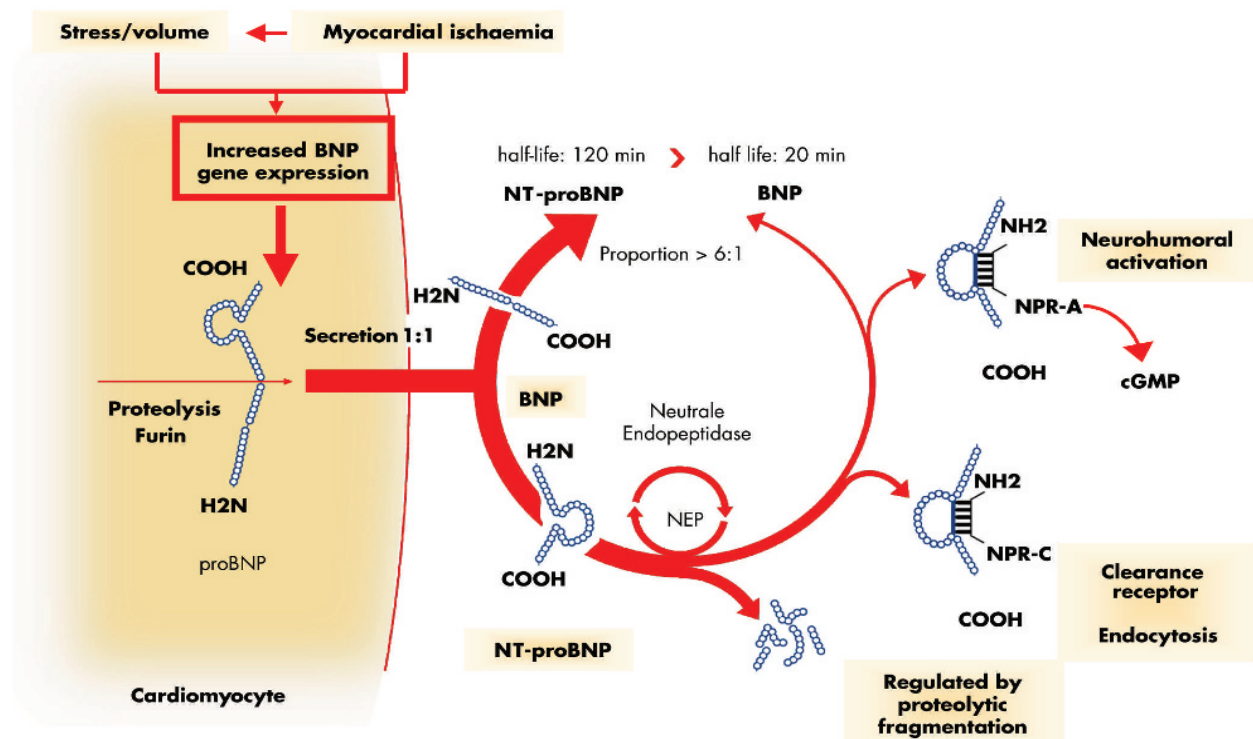


Abbildung 2: BNP- und NT-proBNP-Synthese (Weber et al. 2008)

Im Gegensatz zum Vorhof wird BNP im Ventrikel nicht gespeichert. Erst eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung oder ein anderer der oben genannten Stimuli bewirkt eine erhöhte BNP-Gen Transkription mit vermehrter BNP-Produktion und Sekretion (Goetze et al. 2004, Hall et al 2005, Nishikimi et al. 2011).

Obwohl BNP und NT-proBNP durch die Spaltung von proBNP in gleichen Mengen exprimiert werden, findet man im Plasma eine fünf- bis zehnfach höhere NT-proBNP-Konzentration. Als mögliche Ursache hierfür wird eine verkürzte Halbwertszeit von BNP angesehen (Palmer et al 2009). Die Halbwertszeit von BNP im Plasma beträgt zwischen 13 und 20 Minuten (Goetze et al. 2012), über die von NT-proBNP herrscht noch Uneinigkeit, nach Angaben von Kim et al. und Mair et al. liegt sie zwischen 25 Minuten bis 120 Minuten (Maier et. al. 2001, Kim et al. 2011).

BNP wird entweder rezeptorvermittelt über den NPR-C-Rezeptor, die Neutrale Endopeptidase (NEP) 24.11 oder über die Niere bzw. Leber ausgeschieden (Goetze et al. 2004). Die NEP findet man in den proximalen Nierentubuli, dem Endothel, der Lunge und im Herzen (McGrath et al. 2005). NEP öffnet durch Spaltung der Disulfidbrücke die Ringstruktur von BNP und inaktiviert hierdurch die Wirkung von BNP (Potter et al. 2011).

NT-proBNP wird zum größten Teil über die Niere, aber auch über die Leber, die unteren Extremitäten, den Kopf und die Nackenmuskulatur ausgeschieden bzw. abgebaut. Ein enzymatischer oder rezeptorvermittelter Abbau, ähnlich bei BNP, ist bis jetzt noch nicht bekannt und eher unwahrscheinlich (Palmer et al. 2009).

Von den natriuretischen Peptid-Rezeptoren NPR-A, NPR-B und NPR-C sind für BNP nur der NPR-A- und der NPR-C-Rezeptor von Bedeutung (Levin et al. 1998).

Den NPR-A-Rezeptor findet man vor allem am Herzen, in der Lunge, den Nieren bzw. Nebennieren, dem Gehirn, dem Fettgewebe und glatten Gefäßmuskulatur (Potter et al. 2006). Bei dem Rezeptor handelt es sich um ein transmembranäres Protein mit einer extrazellulären Bindungsstelle und einer intrazellulären Kinase und Guanylatcyclase (Kuhn et al. 2012). Durch die Rezeptoraktivierung kommt es zu einem intrazellulären Anstieg von cGMP, wodurch cGMP-abhängige Ionenkanäle, Proteinkinasen und Phosphodiesterasen aktiviert und die organspezifischen BNP-Effekte vermittelt werden (Levin et al. 1998, Potter et al. 2006).

Den NPR-C-Rezeptor findet man zusätzlich zur Gefäßwand vor allem in gut durchbluteten Organen wie z.B. den Nieren bzw. Nebennieren, der Lunge, dem Gehirn und dem Herzen (McGrath et al. 2005). Er ist ebenfalls ein transmembranäres Protein, jedoch fehlt hier die Guanylatcyclase. Es konnten zwei Rezeptorsubtypen, 67 kD und 77 kD, identifiziert werden, wobei nur der 77 kD-Rezeptor beim Abbau eine Rolle spielt (Woodard et al. 2007). Nach Rezeptorbindung wird BNP intrazellulär aufgenommen und enzymatisch gespalten. Anschließend wird der Rezeptor wieder an die Oberfläche transportiert (Mair et al. 2001).

BNP verbessert die systolische und diastolische Funktion des Herzens, indem es den pulmonalen und arteriellen Widerstand bzw. Blutdruck (afterload), den venösen Rückfluss (preload) und den atrialen bzw. ventrikulären enddiastolischen Druck senkt (Mair 2001).

Ein Phänomen bei der Vorlastsenkung durch BNP ist die Tatsache, dass durch eine Stimulation vagaler Afferenzen, durch eine reduzierte zentrale Sympathikusaktivität und eine verminderte Freisetzung von Katecholaminen aus den autonomen Nervenendigungen, keine Reflextachykardie beobachtet wird (Suttner et al. 2004). Durch eine Zunahme der endothelialen Permeabilität, einer Hemmung der Renin-/Aldosteron-, der Endothelin- und Vasopressinproduktion, greift es noch zusätzlich in die Hämodynamik ein (Hall et al. 2004, Suttner et al. 2004, Mair et al. 2008).

BNP zeigt eine antiproliferative Aktivität im kardiovaskulären System und reguliert das Zellwachstum bzw. die Proliferation. Bei BNP-Knock-Out-Mäusen kam es zu einer vermehrten ventrikulären kardialen Fibrose. Zeichen einer ventrikulären Hypertrophie oder Zunahme des Blutdrucks fanden sich nicht (Tamura et al. 2000). Bei transgenetisch veränderten Mäusen mit einer vermehrten BNP-Expression wurde dagegen ein signifikant verringerter Blutdruck nachgewiesen (Ogawa et al. 1994, Ogawa et al. 2001).

BNP kann über zentrale und periphere Mechanismen den Wasser- bzw. Elektrolythaushalt regulieren. Zentral erfolgt dies, indem es im Hirnstamm den Sympathikotonus senkt, im Hypothalamus die Sekretion von Vasopressin und Korticotropin, als auch benachbarte Areale des dritten Ventrikels, welche für das Durstempfinden und den Appetit auf Salz verantwortlich sind, hemmt (Maier 2008). Peripher greift es durch eine Regulation der Nierendurchblutung und eine verminderte Natriumreabsorption im proximalen und distalen Tubulus mit konsekutiv gesteigerter Diurese und Natriurese in den Wasser- und Elektrolythaushalt ein (Jensen et al. 1998, Suttner et al. 2004).

II.I.III. BNP und NT-proBNP in der Klinik

Die natriuretischen Peptide korrelieren mit der Symptomschwere und der Prognose der Herzinsuffizienz (Mueller et al. 2004) und sind seit dem letzten Jahrzehnt fest in der Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz etabliert (Remme et al. 2001, Swedberg et al. 2005, Dickstein et al. 2008). Nicht nur in der Notaufnahme, sondern auch in der hausärztlichen Praxis erleichtert BNP die Diagnosefindung und trägt so zu einer verbesserten Therapie bei (McCullough et al. 2002, Mueller et al. 2004, Burri et al. 2012). Entsprechend der Leitlinie zur Diagnose bzw. Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie liegt der Grenzwert bei Verschlechterung einer bekannten Herzinsuffizienz bzw. akutem Beginn für NT-proBNP bei 300 pg/ml bzw. 100 pg/ml für BNP. Die Grenzwerte für eine stabile chronische Herzinsuffizienz liegen bei 125 pg/ml für NT-proBNP und 35 pg/ml für BNP (McMurray et al. 2012). Eine BNP-gemonitorte Herzinsuffizienztherapie ist sicher, kann die Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz reduzieren und greift vermehrt auf eine evidenzbasierte Medikation zurück (Shah et al. 2011). Zusätzlich zur Herzinsuffizienz findet man erhöhte BNP-Werte beim akuten Koronarsyndrom, bei Herzvitien, bei Rhythmusstörungen, aber auch bei nicht kardiologischen Erkrankungen wie z.B. bei der Sepsis und der Niereninsuffizienz (Zakynthinos et al. 2008). Auch bei diesen Erkrankungen stellt BNP einen prognostischen Faktor dar (Wiviott et al. 2004, Bergler-Klein et al. 2009, Wang et al. 2012, Hijazi et al. 2013, Li et al. 2013).

II.I.IV. BNP und NT-proBNP im Sport

Es gibt zahlreiche Studien über belastungsinduzierte Anstiege von BNP bzw. NT-proBNP bei Ausdauersportlern, bezüglich der Ursache besteht aber weiter Uneinigkeit. Einige Autoren interpretieren aufgrund einer Korrelation mit einem Troponin-Anstieg nach Belastung die BNP-Anstiege als Ursache einer myokardialen Nekrose (Ohba et al. 2001, La Gerche et al. 2008). Vidotto et al. deuten den NT-proBNP-Anstieg ebenfalls als Ursache einer myokardialen Nekrose, schlossen aber einen physiologischen Regenerationsprozess bzw. eine physiologische Anpassung nicht aus (Vidotto et al. 2005). Andere Autoren deuten die BNP bzw. NT-proBNP-Anstiege trotz gleichzeitiger Troponin-Anstiege im Rahmen einer kurzfristigen kardialen Dysfunktion bzw. eines „cardiac fatigue“ (König et al. 2003, Neumayr et al. 2005).

Wiederum andere Autoren sehen die BNP- bzw. NT-proBNP-Anstiege als physiologische Anpassungen an die hämodynamischen Veränderungen unter Ausdauerbelastungen bzw. als zellprotektive und zellwachstumsregulierende Mechanismen an (Banfi et al. 2009, Scharhag et al. 2008, Kim et al. 2014).

II.II. Troponin I und Troponin T

II.II.I. Allgemeine Einführung

Troponin I und Troponin T gehören zusammen mit Troponin C zum Troponinkomplex, welcher im dünnen Filament der quergestreiften Muskulatur auf Tropomyosin lokalisiert ist und in Abhängigkeit von der Calciumkonzentration die Muskelkontraktion reguliert (Sasse et al. 1993, Tate et al. 2008) (Abbildung 3).

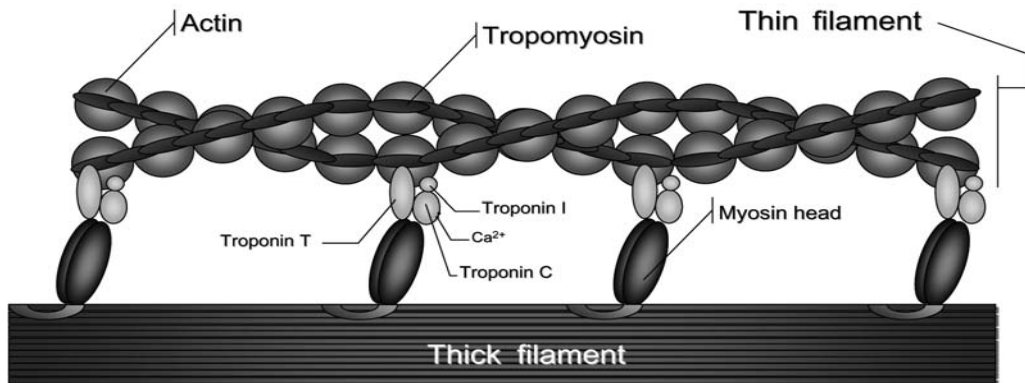


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines Sarkomers (Lippi et al. 2009)

II.II.II. Biochemie und Physiologie

Troponin I (TnI) greift durch Hemmung der aktin-aktivierten Myosin-Magnesium-ATPase und in Abwesenheit von Calcium zusätzlich durch Bindung an Troponin C in den Muskelkontraktionsablauf ein, während Troponin T (TnT) den Troponinkomplex an Tropomyosin bindet (Gomes et al. 2002, Parmacek et al 2004).

Aktuell sind neben dem kardialen Troponin I (cTnI), ein Produkt des auf Chromosom 19 lokalisierten TNNT3-Gens, noch zwei weitere Isoformen, das Troponin der langsamen (ssTnI) und der schnellen Muskelfasern (fsTnI), bekannt (Parmacek et al. 2004, Tate et al. 2008). Bis zur Perinatal-Phase werden sowohl ssTnI und cTnI im Herzen exprimiert, wobei ab der Postnatalphase nur noch cTnI im Herzen nachweisbar ist (Hunkeler et al. 1991, Sasse et al. 1993).

Ähnlich dem TnI finden sich auch beim Troponin T (TnT) die Isoformen der langsamen (ssTnT), der schnellen (fsTnT) und der Herzmuskulatur (cTnT). Jede Isoform wird hierbei von einem unterschiedlichen Gen codiert, wobei sich das TNNT2-Gen für cTnT auf Chromosom 1 befindet. Im Gegensatz zum cTnI existieren jedoch wiederum beim cTnT durch alternatives Splicing vier verschiedene cTnT-Isoformen (cTnT1-4), die abhängig vom Entwicklungsstadium (embryonal, neonatal, postnatal) exprimiert

werden. Die in der Postnatalphase vorherrschende Form ist die cTnT3-Isoform (Parmacek et al. 2004, Streng et al. 2013). Ein weiterer Unterschied gegenüber dem cTnI besteht in der Tatsache, dass man cTnT auch bei niereninsuffizienten Menschen, bei Muskelerkrankungen, wie z.B. der Muskeldystrophie Duchenne bzw. einer Polymyositis, und nach einem Muskeltrauma im Skelettmuskel als Folge einer Re-expression einer fetalen Isoform, nachweisen kann (Ricchiuti et al. 1998).

Während das cTnI aus 210 Aminosäuren mit Molekulargewicht von 22,5 kDa besteht, weist das cTnT eine Aminosäuresequenz von 288 Aminosäuren und ein Molekulargewicht von 37 kDa auf (Parmacek et al. 2004). Beide Troponine liegen zum größten Teil strukturell im Troponin-Komplex gebunden vor, jedoch findet man auch einen geringeren Teil ungebunden im Zytosol von Kardiomyozyten. Der Anteil an ungebundenem cTnT beträgt je nach Autor 6 bis 8%, der von cTnI 2 bis 10% (Katus et al. 1991, Katrukha et al. 1999, Tate et al. 2008, Lippi et al. 2009, Apple et al. 2012, Lippi et al. 2012 a), Wang et al. 2012).

Zur Zeit existieren zwei Theorien über den Freisetzungsmechanismus von kardialem Troponin (cTn) aus geschädigten Kardiomyozyten: durch einen reversiblen und einen

irreversiblen Zellschaden.

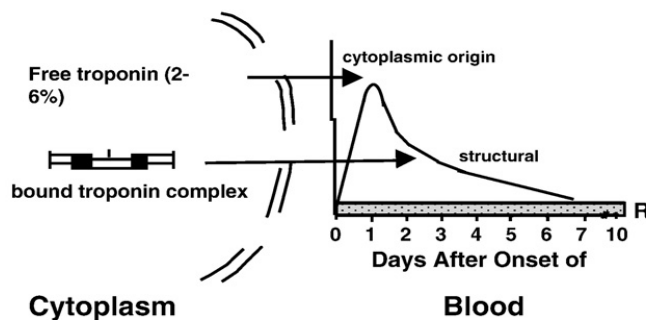


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Theorie des irreversiblen Zellschadens (Hickmann et al. 2010)

Bei der bei Klinikern derzeit vorherrschenden These wird cTn nur bei einem irreversiblen myokardialen Zellschaden freigesetzt. Nach einer längeren Zeit der Anoxie kommt es zu einer Zerstörung der Zellmembranstruktur, was zuerst eine Freisetzung des ungebundenen

cTn aus dem Zytosol innerhalb der ersten Stunden ermöglicht. Hieran schließt sich ein schrittweiser Untergang der Myofibrillen mit Freisetzung des strukturell gebundenen Troponins über die nächsten Tage an (Hessel et al. 2008 b), Wu et. al 2013) (Abbildung 4). Abhängig vom Autor ist nach drei bis zehn Stunden nach Symptombeginn ein Troponinnachweis möglich, wobei die maximale Troponinkonzentration nach 12 bis 48 Stunden erreicht wird und noch bis zu vier bis zehn Tage (cTnI) bzw. 14 Tage (cTnT) nachweisbar bleibt (Bertinchant et al. 1996, Panteghini et al. 2002, Lippi et al. 2012 a)). Die Zeitspanne zwischen Symptombeginn und cTn-Nachweis wird durch einen

Verbrauch der zellulären Energiespeicher und ein anschließendes Umschalten auf einen anaeroben Zellstoffwechsel mit nun irreversiblen Zellschaden erklärt (Hessel et al. 2008 b), Wu et. al 2013).

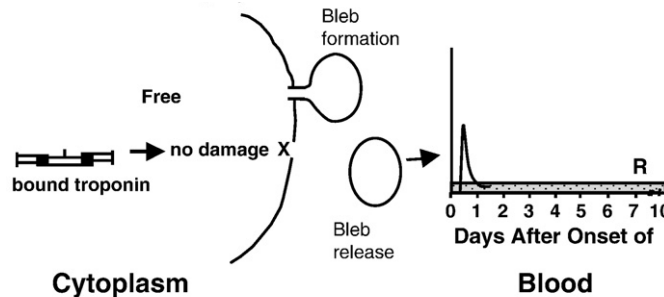


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Theorie des reversiblen Zellschadens (Hickmann et al. 2010)

Nach der anderen These kann es bereits bei einem reversiblen Zellschaden zu einer Troponinfreisetzung kommen. Hier wird eine Troponinfreisetzung aufgrund einer passageren Permeabilitätserhöhung (Baig et al. 2006) bzw. einer Membranausstülpung der Kardiomyozyten angenommen (Hickmann et al. 2010). Nach Hickmann et al. entstehen je nach Ischämiedauer aus Zellmembranausstülpungen Blasen, sogenannte „blebs“, die bei anhaltender Ischämie platzen und eine Zellnekrose mit Freisetzung von strukturell gebundenem Troponin nach sich ziehen bzw. bei einer behobenen Ischämie wieder resorbiert oder in den Blutkreislauf abgegeben werden. Aufgrund des geringen Anteils von ungebundenem Troponin im Zytoplasma ist hierbei nur eine geringe Troponin-Konzentration im Blut nachweisbar (Hickmann et al. 2010) (Abbildung 5).

Neben dem ungebunden, frei im Zytoplasma vorkommenden cTnI und cTnT, findet man im nekrotischen Myokardgewebe bzw. im Blut nach einem Myokardinfarkt cTnI an cTnC bzw. cTnT gebunden in einem binären bzw. teritären Komplex. Zusätzlich zu den drei Formen sind durch Oxidation, Reduktion und Phosphorylierung am C- bzw. N-terminalen Ende noch weitere Formen nachweisbar. Diese Tatsache machen sich die Hersteller der Assays durch Produktion von Antikörpern gegen verschiedene Epitope zunutze (Apple et al. 2006).

Normalerweise beträgt die Halbwertszeit der kardialen Troponine zwei Stunden. Die klinische Halbwertszeit kann jedoch abhängig von den zuvor beschriebenen Freisetzungsmechanismen bis zu zehn Stunden betragen (Hickmann et al. 2010).

II.II.III. Problematik der Troponin-Assays

Seit der Entwicklung des ersten Troponin-I-Radioimmunoassays durch Cummins et al. bzw. des ersten Troponin-T-Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assays durch Katus et al. wurde die Assayweiterentwicklung stetig vorangetrieben (Cummins et al. 1987, Katus et al. 1989). Bedingt durch den verwendeten Antikörper fand sich eine Kreuzreaktivität bei Katus et al. von einem Prozent bzw. bei Cummins et al. von zwei Prozent (Cummins et al. 1987, Katus et al. 1989). Katus et al. konnte schließlich für das erste kommerziell erhältliche Troponin-T-ELISA-Assay durch Kombination zweier Antikörper die Kreuzreaktivität auf unter 0,5 % senken (Katus et al. 1992). Beim Assay der vierten Generation von Roche beträgt die Kreuzreaktivität schließlich 0,001% (Herstellerangaben von Roche). Das beim cTnI vorkommende zusätzliche N-terminale Aminosäureende in Kombination mit einer, gegenüber dem skelettalen Troponin unterschiedlichen Aminosäuresequenz, ermöglichte die Entwicklung von hochsensitiven monoklonalen Antikörpern. Dadurch konnten Larue et. al bereits beim ersten kommerziell erhältlichen ELISA-Assay für cTnI keine Kreuzreaktivität nachweisen (Larue et al. 1993, Tate et al. 2008, Lippi et al. 2009).

Seit 2012 existieren 18 konventionelle Troponin I- bzw. vier konventionelle Troponin-T-Assays (Apple et al. 2012). Bei drei der aktuell von einem Hersteller erhältlichen cTnT-Assays ist aufgrund der einheitlichen Kalibrierung zusätzlich zu einem Vergleich der innerhalb einer Assay-Generation gemessenen Konzentrationen auch ein Vergleich zwischen zwei Assay-Generationen problemlos möglich (Tate et al. 2008). Die durch die aktuell erhältlichen cTnI-Assays gewonnenen Ergebnisse sind aufgrund der unterschiedlich verwendeten Antikörper, der unterschiedlichen Indikatormoleküle und der unterschiedlichen Kalibrierung der Messsysteme nicht vergleichbar (Pantegini et al. 2002, Pantegini et al. 2009, Tate et al. 2010).

Gleiches gilt für die in den vergangenen Jahren entwickelten hoch-sensitiven Troponin-Assays (hs-cTn-Assay). 2014 existierten acht hs-cTnI- und ein hs-cTnT-Assays (Sherwood et. al. 2014.) Wichtig ist, dass der Begriff „hoch-sensitiv“ nur die Assay-Charakteristik beschreibt und sich nicht auf die Art des gemessenen Troponins bezieht (Apple et al. 2012). Durch die neuen hochsensitiven Assays (hs-Assays) können schon früher Konzentrationen kleiner 1 ng/l gemessen werden, welche von den konventionellen Assays nicht erfasst werden. Die hs-cTn-Assays sind zudem bei geringeren Konzentrationen präziser (Apple et al. 2009, Thygesen et al. 2012 a)). Damit

ein Assay als hs-Assay klassifiziert werden kann, muss sein Variationskoeffizient an der 99. Perzentile kleiner 10% betragen und bei 50% (besser mehr als 95%) eines gesunden Kontrollkollektivs messbare Konzentrationen unterhalb der 99. Perzentile nachweisen können (Apple et al. 2012).

II.II.IV. Troponin I und Troponin T in der Klinik

Troponin I und Troponin T stellen heutzutage den laborchemischen Goldstandard in der Infarktdiagnostik dar (Hermann J et al. 2001, Wang et al 2012). Ein Myokardinfarkt liegt entsprechend der Definition der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), des American College of Cardiology (ACCF), der American Heart Association (AHA) und der World Heart Federation (WHF) dann vor, wenn laborchemisch Anstiege oder Abfälle eines kardialen Markers (vornehmlich cTn) mit mindestens einem Wert oberhalb der 99. Perzentile eines gesunden Kontrollkollektivs nachgewiesen werden können. Der Variationskoeffizient des verwendeten Tests soll im besten Fall an dem 99. Perzentil maximal 10% betragen. Tests mit einem Variationskoeffizienten kleiner 20% sind trotz schwierigerem Nachweis von signifikanten Veränderungen und nicht verursachten falsch-positiven Messungen auch möglich. Zusätzlich zu der Labordiagnostik müssen entweder noch klinische Zeichen einer Ischämie, eine neue ST-Streckenveränderung bzw. ein neuer Linksschenkelblock, neue Q-Zacken, neue Kinetikstörungen oder im Rahmen einer Koronarangiographie ein koronarer Thrombus nachgewiesen werden (Thygesen et al . 2012 b)). Die hierbei laborchemisch gemessenen cTn-Konzentrationen korrelieren hierbei mit der Prognose und Mortalität (Hirschl et al. 2006, Collinson et al. 2011).

Erhöhte Troponin-Werte findet man unabhängig vom akuten Koronarsyndrom auch noch bei anderen kardialen Erkrankungen bzw. Interventionen (z.B. Myokarditis, Herzinsuffizienz, supraventrikulären Tachykardien, Kardioversionen etc.) und bei nicht-kardialen Erkrankungen (Lungenarterienembolie, Niereninsuffizienz, Chemotherapie etc.) (Hamm et al. 2002 , Amman et. al. 2004, Collinson et al. 2007).

Troponin spielt jedoch nicht nur bei der Diagnose von Herzerkrankungen, sondern auch bei deren Genese eine Rolle. cTnI- und cTnT-Mutationen tragen unter anderem zur Entstehung der dilatativen, der hypertrophen und der restriktiven Kardiomyopathie, bei (Ohtski et al. 2008).

II.II.V. Troponin I und Troponin T im Sport

Bonetti et al. beschrieben als erste cTn-Anstiege bei Sportlern nach Ausdauerbelastungen, schlossen jedoch einen myokardialen Schaden als Ursache des Anstieges aus (Bonetti et al. 1996). Seither wurden in der Literatur gehäuft über Troponin-Anstiege nach Ausdauerbelastungen berichtet (Dávila-Román et al. 1997, Laslett et al. 1997, Siegel et al. 1997, Devnir et al. 1999, Koller et al. 1999, Lucia et al. 1999, Rifai et al. 1999, Whyte et al. 2000, Cleave et al. 2001, Neumayr et al. 2001, Ohba et al. 2001, Siegel et al. 2001, Apple et al. 2002, Neumayr et al. 2002, Shave et al. 2002 b), König et al. 2003, Neumayr et al. 2005, Scharhag et al. 2005, Vidotto et al. 2005, Whyte et al. 2005, Fortescue et al. 2007, König et al. 2007, La Gerche et al. 2008, Siegel et al. 2008, Aagaard et al. 2012, La Gerche et al. 2012). Im Gegensatz dazu konnten aber auch einige Autoren keine cTn-Veränderungen nach Ausdauerbelastungen nachweisen (Mair et al. 1996, Laslett et al. 1997, Shave et al. 2002 a), König et al. 2003, Smith et al. 2004, Lippi et al. 2008) .

Durch die gleichzeitige Verwendung eines Assays der ersten und zweiten Generation mit fehlendem bzw. geringerem cTn-Anstieg bei der zweiten Generation, wurde im Laufe der Jahre deutlich, dass unter anderem die von Laslett et al. beobachteten cTn-Anstiege unter Verwendung der ersten Assay-Generation mit einer hohen Kreuzreaktivität gegen fs-Tn mit Vorsicht zu bewerten sind (Mair et al. 1996, Laslett et al. 1997, Siegel et al. 1997, Rifai et al. 1999). Es ist nicht auszuschließen, dass aufgrund dieser Kreuzreaktivität zu hohe Tn-Konzentrationen gemessen wurden.

Die aktuell erhältlichen hs-cTn und konventionellen cTn-Assays (dritte und vierte Generation) zeichnen sich unter anderem aufgrund einer sehr geringen bzw. fehlenden Kreuzreaktivität und durch eine sehr hohe Spezifität und Sensitivität aus (Reichlin et al. 2009). Somit handelt es sich bei den aktuellen Studien um wahre cTn-Anstiege (La Gerche et al. 2008, Siegel et al. 2008, Mingels et al. 2009, Giannitsis et al. 2009, Mingels et al. 2010, Saravia et al. 2010, Scherr et al. 2011, Lippi et al. 2011, Lippi et al. 2012 b), Aagaard et al. 2012, Tian et al. 2012, La Gerche et al. 2012, Baker et al. 2014, Wilhelm et al. 2014, Wedin et al. 2015). Der Mechanismus für die Freisetzung des cTn nach Ausdauerbelastungen bleibt bis zum jetzigen Zeitpunkt unklar. Durch die Änderung des intrazellulären Stoffwechsels, der intrazellulären Kalziumkonzentration mit Aktivierung intrazellulärer Proteasen, die Einflüsse freier Radikaler oder durch belastungsinduzierte Ischämie, ist eine Freisetzung des im Zytosol ungebunden cTn durch Membranbläschen

oder Permeabilitätserhöhung der Kardiomyozyten möglich (Shave et al. 2002 b), Lippi et al. 2011, Shave et al. 2010, , Scharhag et al. 2013, Eijsvogels et. al 2014, Eijsvogels et. al 2015).

II.III. Sporthertz

II.III.I. Allgemeine Einführung

Eine bei Sportlern aus Disziplinen mit hohem Ausdaueranteil zu beobachtende und erstmals von Henschen 1899 beschriebene Herzvergrößerung wird als Sporthertz bezeichnet. Abhängig von der Dauer, Intensität und Art der körperlichen Belastung entwickelt sich eine physiologische exzentrische Hypertrophie, welche sich durch eine harmonische biventrikuläre Dilatation und gleichzeitig proportional wachsende Kammerdicke bzw. zunehmende Muskelmasse auszeichnet. Ausdauerathleten weisen dabei die größten Sporthertzen auf (Kindermann 2000, Scharhag et al. 2002, Weeks et al. 2011, Prior et al. 2012, Scharhag et al. 2013). Die von Morganroth et al. bei Kraftsportlern beobachtete konzentrische Hypertrophie kann hingegen nicht zur Entität Sporthertz gezählt werden, da entgegen der primären Annahme für die Entstehung nicht eine erhöhte Nachlast, sondern vielmehr Kompensationsmechanismen bei kardiovaskulären Erkrankungen bzw. ein Anabolikamissbrauch bei Kraftsportlern wahrscheinlich sind (Morganroth et al. 1975, Maron et al. 2005, Naylor et al. 2008, Haykowsky et al. 2011, George et al. 2012, Scharhag et al. 2013, Haykowsky et al. 2014, Bahlmann et al. 2015).

Die zum Sporthertz führenden physiologischen kardialen Adaptionen werden durch bei Belastung vermehrt freigesetzte Wachstumsfaktoren und Neurotransmitter reguliert. Über eine erhöhte insulin-like-growth-factor-1-Expression (IGF1) und nachfolgender Aktivierung der Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) kommt es zu einer physiologischen linksventrikulären Hypertrophie durch Zunahme der Myozytenlänge und -breite ohne Zeichen einer Hyperplasie (McMullen et al. 2007, Gielen et al. 2010). Neben einer Steigerung der Kontraktilität üben die erhöhten Noradrenalin-Konzentrationen über alpha-1A-Rezeptoren auch eine protektive Funktion durch Hemmung des pathologischen Remodellings aus (Woodcock et al. 2007). Durch diese Anpassungsreaktionen besitzen Ausdauerathleten eine Leistungsreserve und damit auch eine erhöhte Leistungsfähigkeit, indem sie unter Belastung ihr cardiac output vor allem durch Vergrößerung des Schlagvolumens erhöhen können. Das erhöhte Schlagvolumen ist Folge einer verbesserten linksventrikulären Füllungsdynamik einschließlich angestiegener Compliance, gesteigerter systolischer Kontraktilität und Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes, so dass das enddiastolische Volumen

ansteigt und das endsystolische Volumen abfällt (Kindermann 2000, Baggish et al. 2011, Prior et al. 2012, Scharhag et al. 2013, Bahlmann et al. 2015).

Diagnostisch können die Anpassungsreaktionen am sichersten echokardiographisch durch Bestimmung der Wanddicken und des linksventrikulären Durchmessers bestimmt werden (Dickhuth et al. 2001). In Tabelle 1 sind die heute gültigen echokardiographischen Referenzwerte für gesunde Untrainierte bzw. Grenzwerte für das Sporthertz dargestellt. Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, eine Einteilung anhand des relativen Herzvolumens vorzunehmen. Von einem Sporthertzen spricht man bei einem Volumen von mehr als 13 ml/kg Körpergewicht (Dickhuth et al. 1981).

	Referenzwerte	Sporthertz
IVS [mm]	6 - 10	14
PW [mm]	6 - 10	12-15
LV-EDD [mm]	42 - 59	62-67
AoW [mm]	22 - 45	38
LA [mm]	30 - 40	45-50

Tabelle 1: Echokardiographische Referenzwerte nach Evangelista et al. 2010, Lang et al. 2005, Lang et al. 2006; Grenzwerte für das Sporthertz nach George et al. 2011, Scharhag et al. 2013; IVS: intraventrikuläre Septumdicke enddiastolisch, PW: posteriore Wanddicke enddiastolisch, LV-EDD: linksventrikulärer Innendurchmesser enddiastolisch, AoW: Aortenwurzeldurchmesser, LA: Durchmesser linker Vorhof

II.III.II. Bedeutung der Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer Hypertrophie im klinischen Kontext

In der sportkardiologischen Praxis sind die morphologischen kardialen Veränderungen durch sportliches Training so gering, dass sie keinen Grund zu Besorgnis darstellen (Caselli et al. 2014). Ein bis zwei Prozent der Sportler können jedoch eine diastolische intraventrikuläre Septumdicke von 12 und 15 mm aufweisen, wobei dieser Bereich auch als Grauzone bezeichnet wird. Da auch bei 10-15% der Patienten mit einer milden Kardiomyopathie solche Werte vorliegen, ist in diesem Bereich eine Unterscheidung der Entitäten Sporthertz und Kardiomyopathie schwierig (Maron et al. 2005, Pagourelas et al. 2013, Caseli et al. 2014). Kein diagnostisches Verfahren kann alleine eine Unterscheidung zwischen Sporthertz und Kardiomyopathie innerhalb der Grauzone ermöglichen (Maron et al. 2005, Baggish et al. 2011). Bei einer linksventrikulären end-

diastolischen Septumdicke von mehr als 16 mm und nicht nachweisbarer Dilatation ist jedoch eine Kardiomyopathie, z.B. eine hypertrophe Kardiomyopathie, anzunehmen (Pelliccia et al. 1991).

Da die Kardiomyopathie sowohl in Deutschland als auch in Amerika eine der häufigsten kardialen Ursachen des plötzlichen Herztodes bei Sportlern darstellt, ist es umso wichtiger, das Sporthertz innerhalb der genannten Grauzone von der Kardiomyopathie zu unterscheiden (Godon et al. 2008, Cheng et al. 2009, Bohm et al. 2015, Harmon et al. 2015). Aufgrund der teilweise, im Gegensatz zur Kardiomyopathie, reversiblen strukturellen Veränderungen, könnte eine Kontrolluntersuchung im trainingsfreien Intervall durchaus hilfreich sein (Prior et al. 2011, Sharma et al. 2015). Neben der Bereitschaft von hochmotivierten Sportlern ihr Training zu unterbrechen, könnten die durch wiederholte Echokardiographien bzw. Magnetresonanztomographien entstehenden Kosten ein nicht zu vernachlässigendes Problem darstellen (Maron et al. 2005). Es gibt jedoch Hinweise, dass neben der Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung (VO_{2max}) mit BNP und NT-proBNP günstige, rasch und einfach zu bestimmende kardiale Marker zur Verfügung stehen, um innerhalb der problematischen Grauzone eine Differenzierung zwischen physiologischer und pathologischer Hypertrophie zu ermöglichen (Sharma et al. 2000, Yamazaki et al. 2000, Anastasakis et al. 2005, Maron et al. 2005, Daniels et al. 2008, Godon et al. 2008, Pagourelas et al. 2010).

II.IV. Fragestellung

Seit Bonetti et al. 1996 zum ersten Mal über einen Anstieg von Troponin nach Ausdauerbelastungen berichteten, wurde für cTnI und cTnT über die letzten Jahrzehnte und für hs-cTnI und hs-cTnT über die letzten Jahre hinweg deren Verhalten nach Ausdauerbelastungen untersucht (Bonetti et al. 1996, Rifai et al. 1999, Mingels et al. 2009, Giannitsis et al. 2009, Mingels et al. 2010, Saravia et al. 2010, Scherr et al. 2011, Lippi et al. 2012 b), Tian et al. 2012, Wilhelm et al. 2012, Baker et al. 2013, Hewing et al. 2015). Da es sich hierbei überwiegend um Feldstudien unter Wettkampfbedingungen bei Ausdauer- bzw. Ultraausdauerveranstaltungen handelte, sind Aussagen aufgrund nicht vollständig zu beeinflussenden bzw. zu standardisierenden Variablen wie z.B. der Wettkampfgeschwindigkeit, der Renntaktik, unerwarteter Wetteränderungen, der Umgebungstemperatur bzw. Umgebungsfeuchtigkeit, der Streckenbeschaffenheit, der Aufstiege bzw. Abstiege/Abfahrten schwierig zu treffen (Dawson et al. 2003, Legaz-Arrese et al. 2011, Pokan et al. 2014). Trotz einer Meta-Analyse, die einen negativen Zusammenhang zwischen Belastungsdauer und Troponinfreisetzung nachwies, woraufhin man auf eine höhere Belastungsintensität bei kürzeren Wettkampfdistanzen schloss, blieb der genaue Einfluss der Belastungsintensität auf die Troponin- und BNP-Ausschüttung weiterhin unklar (Shave et al. 2007, Scharhag et al. 2008 b), Serrano-Ostáriz et al. 2009, Shave et al. 2010 b)). Ebenfalls ist ein Vergleich zwischen Studien aufgrund der unterschiedlich verwendeten Troponin-Assays nicht möglich. Zu guter Letzt muss bedacht werden, dass sich viele Studien z.T. auch aus logistischen Gründen auf nur eine Blutentnahme unmittelbar nach den Wettkämpfen beschränkten. So wurden aufgrund der bekannten Freisetzungskinetik der Troponine die eigentlichen Anstiege unter Umständen nicht erfasst (Dawson et al. 2003, George et al. 2004, Urhausen et al. 2004, Neilan et al. 2006, Middleton et al. 2008, Mingels et al. 2009, Shave et al. 2010 b)).

Die hypertrophe Kardiomyopathie ist die häufigste Ursache für den sportassoziierten plötzlichen Herztod bei Jugendlichen und Erwachsenen unter 30 Jahren, wodurch eine Unterscheidung zwischen physiologischer und pathologischer Hypertrophie beim Sportler unerlässlich ist (Cheng et al. 2009, Maron BJ et al. 2009). Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP könnten aufgrund der geringeren Kosten, der besseren Verfügbarkeit und der einfacheren Bestimmung eine wichtige Rolle beim Screening bzw. der Differenzierung spielen (Godon et al. 2008, Pagourelas et al. 2012). Anhand der

aktuellen Studienlage kann jedoch keine sichere Aussage über das Verhalten von BNP und NT-proBNP bei Sportlern mit und ohne Sportherz im Vergleich zu Sportlern mit einer Kardiomyopathie getroffen werden (Yamazaki et al. 2000, Date et al. 2003, Daniels et al. 2008, Godon et al. 2008). Ursächlich hierfür ist unter anderem neben der geringen Probandenzahl die alleinige Betrachtung eines gesunden Probandenkollektivs mit fehlender Differenzierung in Sportherz bzw. kein Sportherz, sowie die fehlende Beschreibung des Belastungsprotokolls, was wiederum ein Vergleich zwischen den Arbeiten unmöglich macht (Pagourelas et al. 2010).

Um eine genaue Aussage über das belastungsabhängige Verhalten der kardialen Marker bei Leistungs- und Hochleistungssportlern, auch im Hinblick auf deren differentialdiagnostische Möglichkeiten, treffen zu können, sind Untersuchungen unter Laborbedingungen notwendig. Das Ziel dieser Arbeit war daher, durch standardisierte Untersuchungen unter Laborbedingungen die Einflüsse der Belastungsdauer und Belastungsintensität auf den Anstieg der kardialen Marker und deren Bedeutung bei Ausdauersportlern mit Sportherz bzw. bei Sportlern ohne Sportherz und einem Kontrollkollektiv gesunder Nichtsportler zu untersuchen.

Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

1. Höhere Belastungen führen sowohl bei Untrainierten als auch bei trainierten Athleten und Ausdauerathleten mit Sportherz zu einem höheren Anstieg der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT. Am höchsten ist der Anstieg bei hochintensiven Belastungen.
2. Bei gleicher individueller metabolischer Belastung (gemessen an der IAS) ist der Anstieg der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT bei Untrainierten, trainierten Athleten und Ausdauerathleten gleich.

III. Methodik

III.I. Probanden

Insgesamt wurden 30 Probanden im Rahmen dieser Studie untersucht: elf Sportler mit Sportharz, zehn gut trainierte Sportler ohne Sportharz sowie neun Kontrollprobanden ohne relevante sportliche Betätigung. Die Altersgrenze der Probanden lag, um eventuelle kardiovaskuläre Veränderungen auszuschließen, bei 35 Jahren. Zudem sollte das Durchschnittsalter der Gruppen vergleichbar sein.

	Sportler mit Sportharz	Sportler ohne Sportharz	Untrainierte	p
n	11	10	9	
Alter [Jahre]	26 ± 6	24 ± 5	29 ± 4	n.s.
Größe [cm]	182 ± 5	183 ± 3	182 ± 8	n.s.
Gewicht [kg]	73 ± 6	77 ± 4	82 ± 14	n.s.
VO_{2max} [ml/min/kg]	68 ± 6	57 ± 6	41 ± 6	< 0,001
IAS [W]	261 ± 38	217 ± 20	115 ± 43	< 0,001
Herzvolumen [ml/kg]	14,2 ± 0,7	12,2 ± 0,5	10,3 ± 1,2	< 0,001

Tabelle 2: Anthropometrische und leistungsphysiologische Daten aus der Eingangsuntersuchung; Mittelwert ± Standardabweichung, p: einfaktorielle Varianzanalyse

III.I.I. Sportler mit Sportharz

Die Gruppe der Sportler mit Sportharz setzte sich aus einem Mountainbike-Fahrer, einem Lang- bzw. einem Mittelstreckenläufer und acht Straßenradfahrern zusammen.

Bei den Ausdauerathleten musste ein relatives Herzvolumen nach Dickhuth von mindestens 13 ml/kg (Dickhuth et al. 1983), also ein Sportharz, vorliegen. Das Alter dieser Probanden lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 35 Jahren (26 ± 6 Jahre).

III.I.II. Sportler ohne Sportharz

Die Gruppe der Sportler ohne Sportharz setzte sich aus einem Badmintonspieler, einem Tennisspieler, einem Basketballspieler, drei Langsprintern, zwei Mittelstreckenläufern und zwei Langstreckenläufern zusammen.

In dieser Gruppe musste ein relatives Herzvolumen nach Dickhuth von unter 13 ml/kg vorliegen. Das Alter dieser Probanden lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 18 und 34 Jahren (24 ± 5 Jahre).

III.I.III. Kontrollgruppe

Die Probanden setzen sich aus neun gesunden Untrainierten zusammen, die anamnestisch keiner relevanten sportlichen Betätigung (weniger als zwei Stunden pro Woche) nachgingen. Das Alter dieser Probanden lag zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 23 und 34 Jahren (29 ± 4 Jahre).

III.II. Eingangsuntersuchung

Zu Beginn erfolgte bei jedem Probanden eine internistisch-sportmedizinische Untersuchung mit allgemeiner Anamnese, Sportanamnese, internistischer und echokardiographischer Untersuchung. Es wurde eine Elektrokardiographie in Ruhe und unter Belastung durchgeführt. Ebenfalls wurde der Blutdruck in Ruhe und unter Belastung gemessen. Damit eventuelle relevante internistische Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten, erfolgte durch eine Blutentnahme die Bestimmung klinischer Routineparameter. Im Rahmen der Eingangsergometrie wurde zur Steuerung der Belastungen die individuelle anaerobe Schwelle nach Stegmann et. al durch Laktatentnahmen ermittelt (Stegmann et al. 1981). Zusätzlich erfolgte eine Spirometrie zur Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme, um bei den folgenden Belastungen das Herzzeitvolumen nach Stringer abschätzen zu können (Stringer et al. 1997).

III.II.I. Elektrokardiogramm

Von allen Probanden wurde bei der Eingangsuntersuchung eine Ruhe-12-Kanal-EKG (Multiscriptor EKG 36, Hellige, Freiburg, Deutschland) im Liegen angefertigt.

Ein 6-Kanal-EKG (Modell Custocard, Fa. Customed, München, Deutschland) wurde während der Eingangsergometrie kontinuierlich abgeleitet und in den letzten zehn Sekunden einer jeden Belastungsstufe, bei Belastungsabbruch, nach einer, drei und fünf Minuten nach Belastungsende aufgezeichnet.

III.II.II. Blutdruck

Der Blutdruck wurde bei der Eingangsuntersuchung nach Riva-Rocci in Ruhe, beim Belastungs-EKG immer zwei Minuten nach Beginn einer neuen Belastungsstufe bis zu einer Leistung von 250 Watt gemessen.

III.II.III. Herzfrequenzen

Bei der Eingangsergometrie wurden die Herzfrequenzen in Ruhe, bei der Ergometrie am Ende einer Belastungsstufe, bei Belastungsabbruch, nach einer, drei und fünf Minuten zum Belastungsende bestimmt. Diese wurden aus dem Ruhe-EKG bzw. dem Belastungs-EKG zum Ende jeder Belastungsstufe, bei Belastungsabbruch, nach einer, drei und fünf Minuten nach Belastungsende ermittelt.

Die Herzfrequenzen wurden bei den Belastungen mit einem Pulsmesser (Polar S510, Norwegen) in Ruhe, nach 15 min, 30 min, 45 min und 60 min bzw. bei Belastungsabbruch gemessen.

III.III. Ergometrien

Alle Ergometrien wurden auf einem Fahrradergometer (Excalibur Sport, Lode, Niederlande) absolviert.

Bei der Eingangsuntersuchung wurde bei allen Sportlern mit einer Belastung von 150 W begonnen und diese zur Ermittlung der individuellen anaeroben Schwelle nach Stegmann et al. alle drei Minuten bis zur subjektiven Erschöpfung um 50 W erhöht. Bei den gesunden Untrainierten wurde bei 100 W begonnen und alle drei Minuten um 50 W gesteigert.

Unter standardisierten Laborbedingungen mussten alle Probanden insgesamt drei Ergometrien mit Spirometrie in randomisierter Reihenfolge mit unterschiedlicher Intensität und Dauer absolvieren und zwar in einem Mindestabstand von einer Woche je eine Belastung von 60 min mit 70% bzw. 90 % der IAS und eine Belastung mit 110% der IAS bis zur subjektiven Erschöpfung.

	Sportler mit Sporthetz	Sportler ohne Sporthetz	Untrainierte	p
Belastung 70% IAS	11	10	9	
Belastung 90% IAS	10	10	9	
Belastungsdauer 110% IAS [min]	27 ± 16	27 ± 11	31 ± 13	n.s.

Tabelle 3: Anzahl der Probanden, die die Belastung bei 70% der IAS bzw. 90% der IAS bis zum Ende absolvierten, sowie die durchschnittlichen Belastungsdauern bei 110% der IAS; Mittelwert ± Standardabweichung, p: einfaktorielle Varianzanalyse

Bei diesen Ergometrien erfolgten venöse Blutentnahmen in Ruhe, nach 30 min Belastung, am Belastungsende bzw. Belastungsabbruch, nach einer, drei und 24 Stunden nach Belastung zur späteren Bestimmung der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, hs-cTnT und cTnI. Ebenfalls in Ruhe und eine Stunde nach Belastung wurde echokardiographisch die systolische und diastolische Funktion bestimmt (siehe Abbildung 6).

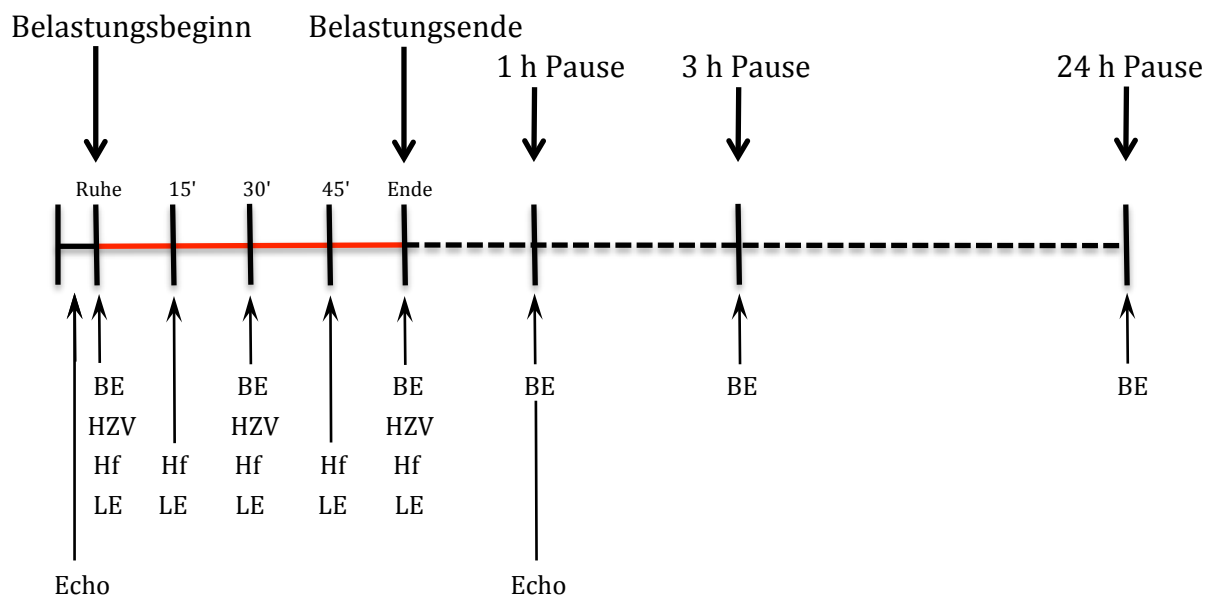


Abbildung 6: Schematischer Ablauf einer Ergometrie; BE: Blutentnahme, Hf: Ermittlung Herzfrequenz, HZV: spirometrische Bestimmung des Herzzeitvolumens, LE: Bestimmung Laktatkonzentration, Echo: Echokardiographie

III.IV. Echokardiographie

Die echokardiographische Untersuchung zu Beginn erfolgte zum Ausschluss kardialer Erkrankungen und zur Bestimmung des relativen Herzvolumens nach Dickhuth. Hierzu diente das Gerät GE System Five (GE, Vingmed Ultrasound, Norwegen) mit einem 2,5 MHz-Schallkopf.

	Sportler mit Sportherz	Sportler ohne Sportherz	Untrainierte	p
LV-EDD [mm]	53 ± 2	52 ± 2	49 ± 4	< 0,05
RV-EDD [mm]	24 ± 5	22 ± 3	26 ± 5	n.s.
TL [mm]	106 ± 5	103 ± 5	99 ± 6	< 0,05
IVS [mm]	11 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	n.s.
PW [mm]	10 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	n.s.
FS [%]	39 ± 4	35 ± 5	36 ± 5	n.s.
Herzvolumen [ml/kg]	14,2 ± 0,7	12,2 ± 0,5	10,3 ± 1,2	n.s.

Tabelle 4: Echokardiographische Befunde der Sportler mit Sportherz, der Sportler ohne Sportherz und den Untrainierten bei der Eingangsuntersuchung; LV-EDD: linksventrikulärer Innendurchmesser enddiastolisch, RV-EDD: rechtsventrikulärer Innendurchmesser enddiastolisch, TL: linksventrikulärer Längsdurchmesser, IVS: intraventrikuläre Septumdicke enddiastolisch, PW: posteriore Wanddicke, FS: Verkürzungsfraktion, Mittelwert ± Standardabweichung, p: einfaktorielle Varianzanalyse

Entsprechend den Leitlinien der American Society of Echocardiography (Sahn et. al 1978) wurde in Linksseitenlage in parasternaler Anlotung im M-Mode enddiastolisch der links- und rechtsventrikuläre Innendurchmesser (LV-EDD, RV-EDD), die Kammerseptumdicke (IVS) und die posteriore Wanddicke (PW) sowie die Verkürzungsfraktion (FS) ermittelt.

Die Bestimmung des enddiastolischen Gesamtdurchmessers ($TEDD = LV-EDD + IVS + PW$) auf Mitralklappenebene ($TEED_M$) und Papillarmuskelebene ($TEED_P$) diente zur Ermittlung des Herzvolumens nach Dickhuth. Im Vierkammerblick wurde der linksventrikuläre Längsdurchmesser (TL) bestimmt. Folgende Formel wurde zur Berechnung des Herzvolumens (HV) herangezogen (Dickhuth et al. 1983):

$$TDV = [(TEED_M^2 \cdot 0,785) + (TEED_P^2 \cdot 0,435)] \cdot TL / 2000$$

$$HV [ml] = (TDV \cdot 2,432) + 130$$

Bei Echokardiographien im Rahmen der Belastungen wurde je eine Stunde vor und nach Belastung zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion mittels Simpson-Regel die linksventrikuläre Auswurffraktion (EF) bestimmt. Die diastolische Funktion wurde mittels E- und A-Welle des transmitralen Einstroms doppler-echokardiographisch erfasst.

Bei den Sportlern wurde die diastolische Funktion zusätzlich durch Ermittlung der isovolumetrischen Relaxationszeit (IVRT) bestimmt.

III.V. Spiroergometrie

Um das Herzzeitvolumen nach Stringer abschätzen zu können, wurde mit einem Mischkammer-Spirometer (Cortex MetaMaxI, Leipzig, Deutschland) in einem Abstand von zehn Sekunden die Sauerstoffaufnahme bestimmt.

Bei der Eingangsuntersuchung wurde die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) am Belastungsende als Mittelwert der drei höchsten Messwerte ermittelt. Die Sauerstoffaufnahme (VO_2) wurde bei den Belastungen als Mittelwerte von drei Messwerten in Ruhe, nach 30 min und nach 60 min bestimmt.

Folgende Formeln dienten zur Abschätzung des Herzzeitvolumens (HZV):

$$avDO_2 = 5,721 + \left(0,1047 \cdot \frac{VO_2}{VO_{2max}} \right) \quad (\text{Stringer et al. 1997})$$

$$HZV_{\text{Schätzung}} = VO_2 \cdot avDO_2 \quad (\text{Ficksches Prinzip})$$

III.VI. Laborbestimmungen

III.VI.I. Laktat

Die Laktatkonzentrationen wurden durch kapilläre Blutentnahmen am Ohr bestimmt. Hierzu wurde ein Blutropfen mit einer 20 µg end-to-end Kapillare an einem mit Finalgon forte® hyperämisierten und anschließend mit Desinfektionsmittel gereinigtem Ohr entnommen, in ein Gefäß mit 1 ml Hämolyselösung gegeben und anschließend enzymatisch-amperometrisch bestimmt (Super GL, Rolf Greiner, Flacht, Deutschland).

Bei der Eingangsuntersuchung wurde zur Ermittlung der individuellen anaeroben Schwelle nach Stegmann die Laktatkonzentration in Ruhe, in den letzten zehn Sekunden

einer jeden Belastungsstufe, bei Belastungsabbruch, nach einer, drei, fünf, sieben und zehn Minuten nach Belastungsende bestimmt.

Mit Hilfe eines Computerprogrammes (Ergometrie-Programm zur Berechnung von Laktatschwellen; Prof. Dr. H. Heck, Ruhr Universität Bochum) erfolgte aus den gewonnen Messwerten die Berechnung der IAS.

Bei den Belastungen wurde die Laktatkonzentration in Ruhe, nach 15 Minuten, 30 Minuten, 45 Minuten und nach 60 Minuten bzw. am Belastungsabbruch bestimmt.

III.VI.II. Kardiale Marker Troponin I (cTnI), hochsensitives Troponin T (hs-cTnT),

Brain Natriuretic Peptide (BNP) und N-terminales proBNP (NT-proBNP)

Für die Bestimmung der kardialen Marker cTnI, hs-cTnT, NT-proBNP und BNP wurden den Probanden innerhalb der Belastungsergometrien je eine EDTA- und vier Serum-Monovetten® Blut über eine in die Kubitalvene platzierte Vasofix® Venenverweilkanüle entnommen.

Nachdem das Blut in der Serum-Monovette® durch eine kurze Standzeit zum Gerinnen gebracht wurde, erfolgte eine Zentrifugation der Serum- und EDTA-Monovette® mit 3500 U/min für insgesamt zehn Minuten. Das hierdurch von den zellulären Blutbestandteilen und Gerinnungsfaktoren getrennte Blutserum bzw. nur von zellulären Bestandteilen getrennte Plasma, wurde abpipettiert, und je 1000 µl bis zur laborchemischen Analyse bei -20 °C gelagert. Die cTnI- Bestimmungen aus dem Plasma und die BNP-, NT-proBNP bzw. hs-cTnT-Bestimmungen aus dem Serum wurden nach Studienabschluss in Reihe durchgeführt.

An automatischen Analysegeräten wurden die NT-proBNP- und hs-cTnT-Konzentrationen dabei mit einem Elektrochemilumineszenz-Immuno-Assay (ELCIA) , die TnI- und BNP-Konzentrationen mittels Chemilumineszenz-Immuno-Assay (CLIA) bestimmt.

Die Elektrochemilumineszenz ist eine Sonderform des Immunoassays. Bei diesem Verfahren wird die Probe mit einem biotinylierten monoklonalen NT-proBNP-bzw. hs-cTnT-Antikörper (PAB-Bi) und mit einem Ruthenium-Komplex® (Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium-Komplex [Ru(bpy)₃²⁺]) markierten NT-proBNP- bzw. hs-cTnT-Antikörper (PAB-Ru) zusammengebracht, wodurch sich ein Sandwich-Komplex, mit in der Mitte liegenden BNP bzw. hs-cTnT, bildet. In einem zweiten Schritt werden

Mikropartikel, die mit Streptavidin (SA) beschichtet sind, hinzugegeben, womit der Sandwich-Komplex durch die Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin an die Festphase gebunden wird (Abbildung 7).

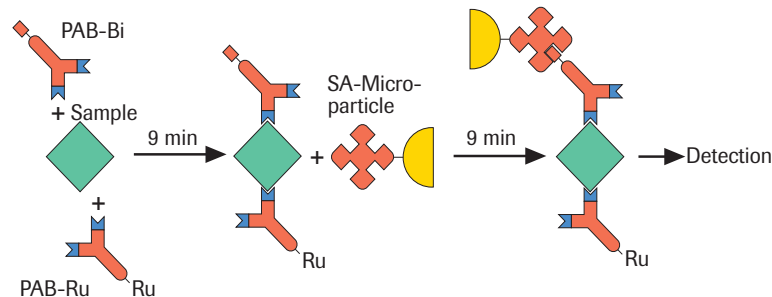


Abbildung 7: Testprinzip Elecsys® Troponin T hs, Elecsys® proBNP II (Roche)

Dieses Reaktionsgemisch wird anschließend durch eine Durchflussmesszelle gesaugt, wobei ein unter einer Anode positionierter Magnet die paramagnetischen Partikel anzieht und nichtfixierte, mit dem Ruthenium-Komplex markierte Antikörper, mit Hilfe von ProCell®/ ProCell M® ausgespült werden. Eine an die Anode angelegte Spannung bewirkt die Abgabe eines Elektrons/Protons je Molekül des Oxidationsmittels Tripropylamin (TPA) mit Bildung eines TPA-Radikals ($\text{TPA}^{+\bullet}$) und die Oxidation des Ruthenium-Komplexes®. Der oxidierte Ruthenium-Komplex® (Ru^{3+}) übernimmt vom TPA-Radikal das freie Elektron (e^-), wird dabei wieder reduziert und durch den Energietransfer in einen angeregten Zustand überführt. Dieser Zustand ist labil und der Ruthenium-Komplex® kehrt unter Abgabe eines Photons der Wellenlänge 620 nm in den Grundzustand zurück (Abbildung 8).

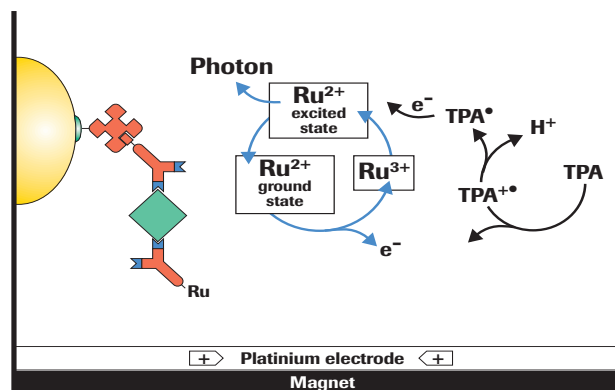


Abbildung 8: Ablauf Elektrochemilumineszenz Elecsys® Troponin T hs, Elecsys® proBNP II (Roche)

Die Intensität der Chemilumineszenzemission bei 620 nm wird mit einem Photomultiplier gemessen und ist mit der NT-proBNP- bzw. hs-cTnT-Konzentration proportional. Die Konzentrationen werden anhand einer Kalibrationskurve, die zuvor durch eine 2-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert wurde, abgelesen (Roche 2008).

Bei dem CLIA für BNP bzw. cTnI wird die gewonnene Probe zusammen mit einem monoklonalen anti-humanem BNP-/cTnI-Antikörper-Alkaliphosphatase-Konjugat und paramagnetischen Partikeln, die mit einem omniklonalen anti-humanen BNP-/cTnI-Antikörper beschichtet sind, in ein Reaktionsgefäß gegeben. Das BNP bzw. cTnI im Serum bzw. Plasma bindet dann an die BNP-/cTnI-Antikörper in der Festphase, während die BNP-/cTnI-Antikörper im Konjugat wiederum spezifisch mit dem gebundenen BNP bzw. cTnI reagieren. Nach einer Inkubation im Reaktionsgefäß werden die in der Festphase gebundenen Anteile in einem Magnetfeld gehalten, während das restliche Konjugat weggespült wird. Nach Zugabe eines chemolumineszenten Substrates, Lumi-Phos® 530, das sich an die gebundenen BNP-/cTnI-Antikörper aus dem Konjugat bindet, wird das bei der jetzt ablaufenden Reaktion erzeugte Licht mit einer Wellenlänge von 530 nm von einem Luminometer gemessen. Die erzeugte Lichtmenge ist direkt proportional zur Konzentration von BNP bzw. cTnI in der Probe. Mit Hilfe einer gespeicherten mehrpunktigen Kalibrationskurve kann die Analysatmenge dann abgelesen werden (Beckmann Coulter 2008, Biosite 2009).

III.VI.II.I. Kardiales Troponin I (cTnI)

Der CLIA zur Bestimmung von cTnI (Accu-TnI, Access Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) kann sowohl freies kardiales Troponin I als auch binäre und tertiäre Komplexe ab einer Konzentration von 0,01 ng/ml erkennen. Die Kreuzreaktivität von cTnI mit dem skelettalen TnI und dem humanen kardialen Troponin T (cTnT) liegt bei 0,034 bzw. 0,002% (funktionelle Sensitivität bei 0,03 µg/l mit 20% Impräzision, totale Impräzision bei 0,57 µg/l 5,8%). Der vom Hersteller angegebene obere Grenzwert liegt für cTnI bei $\leq 0,04$ µg/l. In der Literatur wird ein oberer Grenzwert für Weiße von 0,07 µg/l vorgeschlagen, für Frauen liegt er bei 0,04 µg/l und für Männer bei 0,10 µg/l. Zusätzlich werden je nach ethnischer Herkunft weitere Grenzwerte angegeben (Apple et al. 2003).

III.VI.II.II. Hochsensitives Troponin T (hs-cTnT)

Der ELCIA zur Bestimmung von hs-cTnT (Elecsys®TroponinThs, vierte Generation, Elecsys®2010; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) verwendet zwei monoklonale Antikörper, die gegen zwei Epitope im zentralen Teil des cTnT gerichtet sind. Die Kreuzreaktivität mit skelettalem TnT und TnI beträgt jeweils 0,003%, für kardiales Troponin I 0,2%. Proben mit sichtbaren Zeichen einer Hämolyse (Hb < 0,1 g/dl) können zu falsch erniedrigten Ergebnissen führen. Die untere Nachweisgrenze des verwendeten Assays beträgt 3 pg/ml, die funktionelle Sensitivität 13 pg/ml mit 10% Impräzision. Intra- und Inter-Assay-Impräzision betragen bei 27,9 pg/ml 0,7% bzw. 3,4%. Der vom Hersteller angegebene Cutt-off-Wert zur Diagnose eines Myokardinfarktes beträgt 14 pg/ml.

III.VI.II.III. Brain Natriuretic Peptide (BNP)

An einem automatischen Analysegerät wurden die plasmatischen BNP-Konzentrationen mittels Chemilumineszenz gemessen. Der verwendete CLIA für BNP (Biosite Triage BNP; Acces Immunoassay System, Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland) kann Konzentrationen ab 1 ng/l nachweisen. Bei 48 ng/l betragen die Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten 3,1% bzw. 4,5%, ohne Interferenzen mit Hämoglobin, Triglyzeriden, Bilirubin, Fibrinogen und humanem Albumin. Mit Aspirin, Propanolol, Captopril, Furosemid oder anderen Medikamenten bestehen ebenfalls keine Kreuzreaktivitäten. Der vom Hersteller angegebene Wert, der den Verdacht einer Herzinsuffizienz nahelegt, beträgt 100 ng/l.

III.VI.II.IV. N-terminales proBNP (NT-proBNP)

Der ECLIA für NT-proBNP (Elecsys®proBNP II; Elecsys®2010; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) kann NT-proBNP-Konzentrationen ab 5 pg/ml nachweisen. Die funktionelle Sensitivität beträgt 50 pg/ml mit 20% Zwischenpräzision, die Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizienten betragen bei 126 pg/ml 2,4% und 2,6%. Laut Hersteller bestehen keine signifikanten Kreuzreaktionen zu BNP, ANP, NT-proANP und CNP. Der vom Hersteller angegebene altersunabhängige Grenzwert beträgt 125 pg/ml.

III.VI.III. Kreatinkinase (CK) und Kreatinkinase-MB (CK-MB)

Um einen myokardialen Troponin-Ursprung von einem skelettalen Ursprung differenzieren zu können, wurden die skelettale Kreatinkinase und die myokardiale Isoform CK-MB mit einem automatischen Analysegerät bestimmt (Synchron CX 5, Beckman Coulter, Krefeld Deutschland). Zum Studienzeitpunkt betrugen die von Herstellern angegebenen Grenzwerte für CK bei Männern 171 U/I bzw. 145 U/I bei Frauen bzw. für CK-MB 28 U/I.

III.VI.IV. Sonstige Laborparameter

Damit die Studienergebnisse durch akute oder chronische Erkrankungen nicht verfälscht wurden, erfolgte im Rahmen der Eingangsuntersuchung die laborchemische Bestimmung einiger Routineparameter. Hierzu zählten neben einem Blutbild mit Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, MCV-, Leukozyten-, Lymphozyten-, Monozyten- und Granulozytenkonzentration (Gerät: Sysmex K-1000, Firma Sysmex GmbH, Langenfeld, Deutschland), die GOT, GPT-, gamma-GT-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Eisen-, CRP-, Harnstoff-, Harnsäure- und Gesamt-Cholesterinkonzentration (Gerät: Synchron CX 5, Firma Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland). Je nach Indikation wurde noch die LDL- bzw. HDL-Konzentration, die Blutzuckerkonzentration, die Ferritin- und TSH-Konzentration bestimmt (Gerät: Access, Firma Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland).

Da im Rahmen einer Niereninsuffizienz auch bei fehlendem myokardialen Schaden erhöhte cTnI-Konzentrationen nachweisbar sind (Collinson et al. 2007), wurde bei der Eingangsuntersuchung die Kreatininkonzentration nach der Methode nach Jaffé bestimmt (Gerät: Synchron CX 5, Beckman Coulter, Krefeld, Deutschland). Von den Herstellern wurde zum Studienzeitpunkt ein oberer Grenzwert von 1,20 mg/dl bei Männern und 1,00 mg/dl bei Frauen angegeben.

III.VII. Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden mit Microsoft® Excel für Mac 2011, IBM® SPSS® Version 21 für Mac und Statistica 6.1 für Windows durchgeführt.

Der Kolmogorv-Smirnov-Test diente zur Überprüfung aller Variablen auf Normalverteilung. Normalverteilte Variablen sind mit Mittelwert und Standardabweichung ($MW \pm SD$), nicht normalverteilte mit Median und oberer bzw. unterer Quartile ($MD (Q_{0,25} - Q_{0,75})$) angegeben.

War eine Normalverteilung gegeben, wurde bei mehr als zwei unabhängigen Variablen eine einfaktorielle ANOVA und zur Absicherung der Effekte bei eventueller Signifikanz post-hoc ein Scheffé-Test durchgeführt. Bei mehr als zwei abhängigen Variablen erfolgte die Signifikanzüberprüfung mittels ANOVA mit Messwiederholungen, wobei hier die signifikanten Effekte mittels gepaartem t-Test weiter überprüft wurden. Zwei unabhängige, normalverteilte Variablen wurden mittels t-Test auf eine mögliche Signifikanz hin überprüft.

War zwischen mehr als zwei nicht normalverteilten Variablen eine Abhängigkeit gegeben, diente zur Unterschiedsüberprüfung eine Friedman-ANOVA, bei Unabhängigkeit der Variablen eine Wilcoxon-ANOVA. Eine vorhandene Signifikanz wurde mit einem Wilcoxon-Rang-Test bzw. einem Mann-Whitney-U-Test weiter überprüft.

Zur Überprüfung möglicher Korrelationen zwischen zwei Variablen diente bei Nichtnormalverteilung der kardialen Marker der Spearman-Test.

IV. Ergebnisse

IV.I. Leistungsphysiologische Parameter

IV.I.I. Laktat

Die am Ende einer jeden Belastung gemessenen Laktatkonzentrationen sind in Abbildung 9 abgebildet.

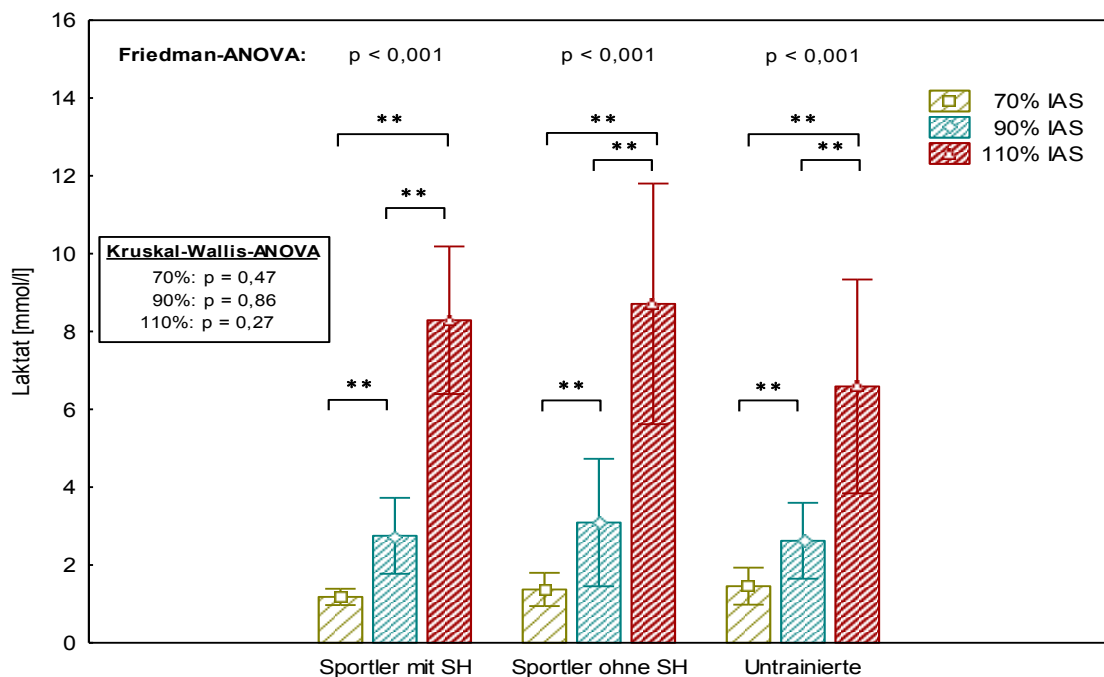


Abbildung 9: Mediane Laktatkonzentrationen mit oberer und unterer Quartile am Ende der Belastung von 70%, 90%, 110% IAS; **: $p < 0,01$

Mit steigender Belastung können bei allen Untersuchungsgruppen zunehmende Laktatkonzentrationen nach verschiedenen Belastungsintensitäten, bei annähernd gleichen Laktatkonzentrationen bei identischen Belastungsstufen, nachgewiesen werden. Die Laktatkonzentrationen betragen bei Sportlern mit Sportherz bei 70% IAS im Median 1,2 mmol/l (1,1 – 1,3), bei 90% IAS 2,7 mmol/l (1,8 – 3,6) und bei 110% IAS 8 mmol/l (6,7 – 10,1). Bei Sportlern ohne Sportherz wurden 1,3 mmol/l (1,0 – 1,9), 2,2 mmol/l (2,0 – 3,5) bzw. 9,1 mmol/l (6,6 – 10,0) und bei Untrainierten 1,3 mmol/l (1,1 – 2,1), 2,5 mmol/l (2,1 – 3,1) bzw. 7,3 mmol/l (4,3 – 9,3) gemessen. In allen Untersuchungsgruppen unterscheiden sich die am Belastungsende gemessenen Laktatkonzentrationen höchst signifikant ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den einzelnen Belastungen stellt sich hoch signifikant dar ($p < 0,01$).

IV.I.II. Herzfrequenzen

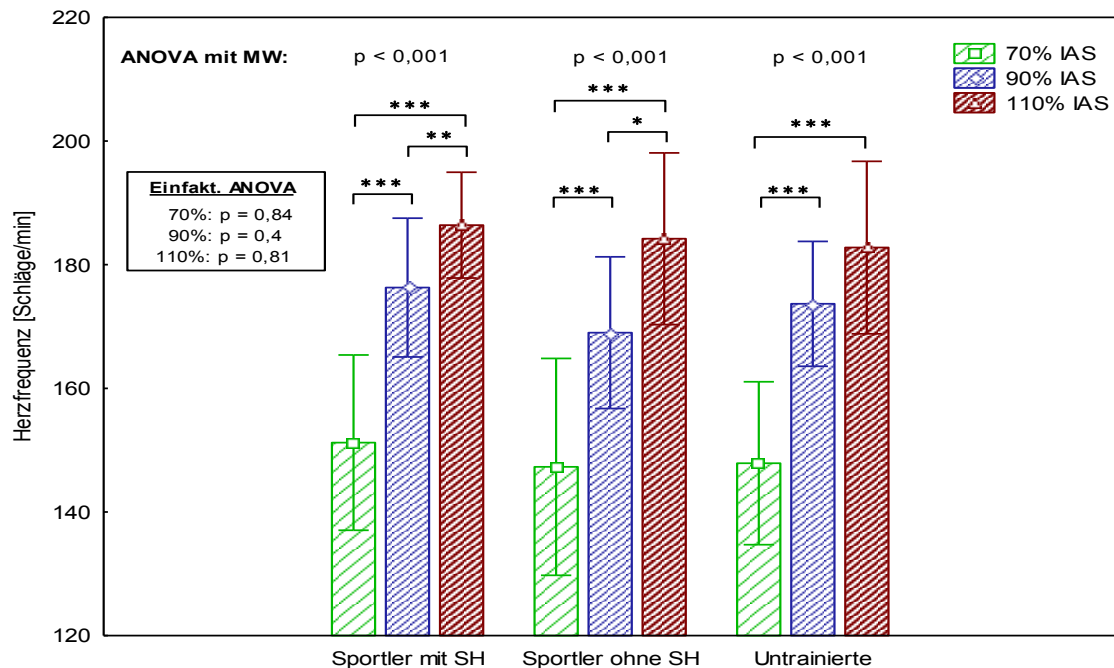


Abbildung 10: Mittlere Herzfrequenzen mit Standardabweichung am Ende der Belastungen von 70%, 90% und 110% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$

Die am Ende jeder Belastungsstufe ermittelten Herzfrequenzen sind in Abbildung 10 dargestellt. Sowohl bei Sportlern mit Sporthertz, bei Sportlern ohne Sporthertz und bei Untrainierten werden mit zunehmender Belastungsintensität steigende Herzfrequenzen am Belastungsende, bei nahezu gleichen Herzfrequenzen auf identischen Belastungsstufen, gemessen.

In jeder Untersuchungsgruppe unterscheiden sich die Herzfrequenzen am Belastungsende höchst signifikant ($p < 0,001$). Bei allen Untersuchungsgruppen finden sich höchst signifikante Unterschiede zwischen den Herzfrequenzen am Belastungsende von 70% der IAS und 90% der IAS bzw. 70% der IAS und 110% der IAS ($p < 0,001$). Die Herzfrequenzen betragen bei Sportlern mit Sporthertz am Belastungsende von 70%, 90% bzw. 110% der IAS im Mittel 151 ± 14 , 176 ± 11 bzw. 187 ± 7 Schläge pro Minute. Am jeweiligen Belastungsende können bei Sportlern ohne Sporthertz eine Herzfrequenz von 147 ± 18 , 169 ± 12 bzw. 184 ± 14 Schläge pro Minute gemessen werden. Die bei den Untrainierten gemessenen Herzfrequenzen betragen 148 ± 13 , 174 ± 10 bzw. 183 ± 14 Schläge pro Minute. Zusätzlich sind die Unterschiede in den Herzfrequenzen bei Sportlern mit Sporthertz am Belastungsende von 90% und 110% der IAS sehr signifikant ($p < 0,01$) und bei Sportlern ohne Sporthertz signifikant ($p < 0,05$).

Die Unterschiede zwischen den Herzfrequenzen bei den Untrainierten am Ende der letztgenannten Belastungsstufen sind nicht signifikant.

IV.I.III. Herzzeitvolumen

In Tabelle 5 sind die Herzzeitvolumina der einzelnen Untersuchungsgruppen bei den verschiedenen Belastungsintensitäten in Ruhe und am Ende bzw. bei 110% am Belastungsabbruch angegeben.

	Sportler mit Sporthertz		Sportler ohne Sporthertz		Untrainierte	
	Ruhe	Ende	Ruhe	Ende	Ruhe	Ende
HZV 70% IAS [l/min]	3 ± 0,5	17 ± 2,0	3 ± 0,5	14 ± 1,5	3 ± 0,5	11 ± 2,0
HZV 90% IAS [l/min]	3 ± 0,5	20 ± 3,0	3 ± 0,5	17 ± 1,5	3 ± 0,5	14 ± 3,0
HZV 110% IAS [l/min]	3 ± 1,0	23 ± 3,0	3 ± 0,5	20 ± 2,0	3 ± 0,5	16 ± 3,0

Tabelle 5: Mittlere Herzzeitvolumina mit Standardabweichung in Ruhe und Ende bzw. Abbruch der unterschiedlichen Belastungen

In allen Gruppen steigen mit zunehmender Belastungsintensität die Herzzeitvolumina am Belastungsende. Im Gegensatz dazu werden von Sportlern mit Sporthertz über die Sportler ohne Sporthertz zu den Untrainierten bei identischen Belastungen am Ende geringere Volumina gemessen.

Der Unterschied in den Volumina zwischen Ruhe und Ende bzw. Abbruch ist in allen Gruppen bei allen Intensitäten, ebenso wie der Unterschied der Volumina am Ende der unterschiedlichen Belastungsintensitäten innerhalb der einzelnen Gruppen, höchst signifikant ($p < 0,001$). Gleiches gilt für den Unterschied zwischen den Volumina der einzelnen Gruppen auf gleichem Belastungsniveau ($p < 0,001$).

Die weiteren Berechnungen zeigen signifikante Unterschiede zwischen den Volumina bei den Sportlern mit Sporthertz am Ende von 70% IAS und 90% IAS bzw. 90% IAS und 110% IAS ($p < 0,05$) und höchst signifikante Unterschiede zwischen den von 70% und 110% IAS ($p < 0,001$). Bei den Sportlern ohne Sporthertz ist der Unterschied zwischen sämtlichen Volumina ebenfalls höchst signifikant verschieden ($p < 0,001$). Die Untrainierten zeigen wiederum einen sehr signifikanten Unterschied zwischen 70% IAS

und 90% IAS ($p < 0,01$), sowie höchst signifikante Unterschiede zwischen 70% IAS und 110% IAS bzw. zwischen 90% IAS und 110% IAS ($p < 0,001$).

Am Ende der Belastung mit 70% IAS unterscheiden sich die Volumina bei den Sportlern mit Sportharz gegenüber den Sportlern ohne Sportharz signifikant ($p < 0,05$), gegenüber den Untrainierten höchst signifikant ($p < 0,001$). Das Herzzeitvolumen bei den Sportlern ohne Sportharz ist gegenüber den Untrainierten sehr signifikant erhöht ($p < 0,01$). Bei 90% IAS ist der Unterschied des Herzzeitvolumens von beiden Sportlergruppen nicht signifikant. Zwischen den Sportlern mit Sportharz und den Untrainierten bzw. den Sportlern ohne Sportharz und den Untrainierten finden sich hingegen sehr bzw. höchst signifikante Unterschiede ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). Nach 110% der IAS ist das HZV bei den Untrainierten gegenüber beiden Sportlergruppen höchst signifikant verringert ($p < 0,001$).

IV.II. Kardiale Marker

IV.II.I. BNP

IV.II.I.I. BNP-Verläufe

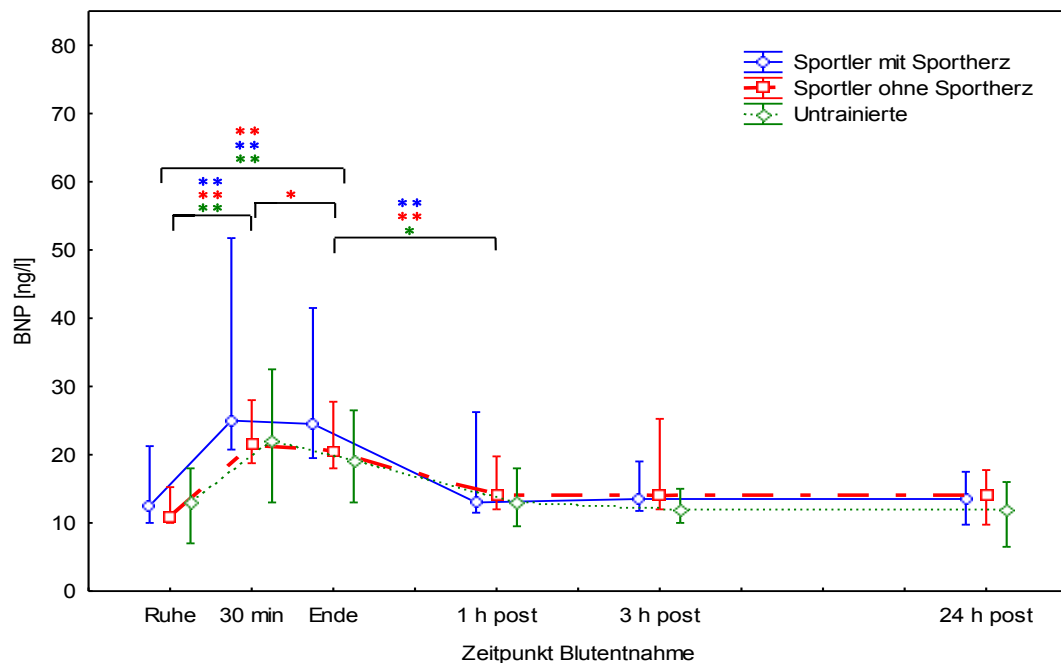


Abbildung 11: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der BNP-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), nach 30 min Belastung (30 min), am Belastungsende (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 70% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

In allen Untersuchungsgruppen steigt das BNP mit Beginn der Belastung mit 70 % der IAS (Sportler mit Sporthertz 12,5 ng/l (10 – 21), Sportler ohne Sporthertz 11 ng/l (10 – 15), Untrainierte 13 ng/l (7 – 18)) bis zur Blutentnahme nach 30 Minuten Belastungsdauer auf nahezu identische Konzentrationen (25 ng/l (21 – 52), 22 ng/l (19 – 28), 22 ng/l (13 – 33)), mit sehr signifikanten Konzentrationsunterschieden zwischen den Messpunkten ($p < 0,01$), an (Abbildung 11).

Hiernach sind bei allen Untersuchungsgruppen zum Belastungsende hin fallende Konzentrationen zu beobachten (25 ng/l (20 – 42), 21 ng/l (18 – 22), 19 ng/l (13 – 27)), wobei der Unterschied nur bei den Sportlern ohne Sporthertz signifikant ausfällt ($p < 0,05$). Im Vergleich zur Ruhekonzentration unterscheiden sich die BNP-Konzentrationen am Belastungsende in allen Gruppen sehr signifikant ($p < 0,01$). Bis zur Blutentnahme nach einer Stunde sind erneut rückläufige Konzentrationen zu messen (13 ng/l (12 – 26), 14 ng/l (12 – 20), 13 ng/l (10 – 18)), wobei der Unterschied bei beiden Sportlergruppen sehr signifikant ($p < 0,01$) und bei Untrainierten signifikant ausfällt ($p < 0,05$). Die hiernach im Verlauf in sämtlichen Gruppen gemessenen BNP-Konzentrationen zeigen, wie der Vergleich zwischen den Ruhekonzentrationen und den Konzentrationen bei der letzten Blutentnahme nach 24 Stunden (14 ng/l (10 – 18), 14 ng/l (10 – 18), 12 ng/l (7 – 16)), keine signifikante Unterschiede.

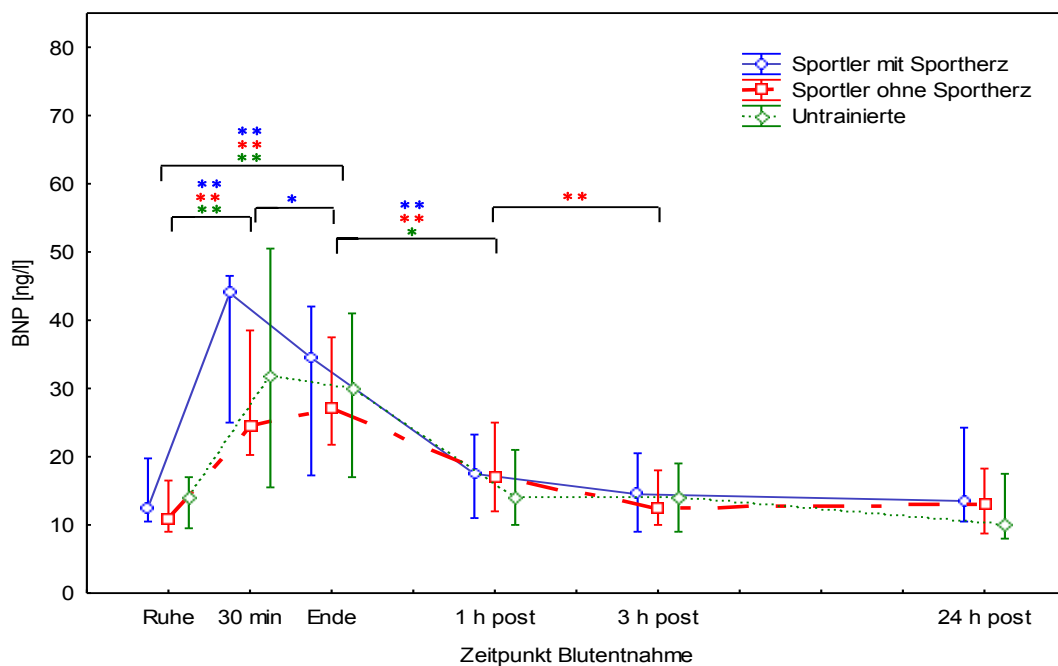


Abbildung 12: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der BNP-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), nach 30 min Belastung (30 min), am Belastungsende (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 90% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

In Abbildung 12 sind die BNP-Konzentrationen im Verlauf bei der Belastung mit 90% der IAS abgebildet. In allen Gruppen finden sich nach 30 Minuten Belastung ein deutlicher Anstieg in den BNP-Konzentrationen, der bei den Sportlern mit Sporthetz (44 ng/l (25 – 47)), gefolgt von den Untrainierten (32 ng/l (16 – 51) und Sportlern ohne Sporthetz (25 ng/l (20 – 39)) am deutlichsten ausfällt. Bis auf die Sportler ohne Sporthetz (27 ng/l (28 – 32) sind bei den Untrainierten (27 ng/l (22 – 38)) und den Sportlern mit Sporthetz ((30 ng/l (17 – 41)) fallende Konzentrationen zu beobachten, mit bei letzteren signifikantem Unterschied ($p < 0,05$) zu den Konzentrationen unter Belastung. In sämtlichen Gruppen bestehen sehr signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) sowohl zwischen den Ruhekonzentrationen (Sportlern mit Sporthetz 13 ng/l (11-20), Sportlern ohne Sporthetz 11 ng/l (9- 17), Untrainierten 14 ng/l (10 – 17)) und den Messungen unter Belastung, als auch zwischen den Messungen in Ruhe und am Belastungsende. Zur ersten Stunde nach Belastungsende hin ist in allen Gruppen ein deutlicher Abfall in den BNP-Konzentrationen beobachtet, mit nahezu identischen Konzentrationen bei allen Untersuchungsgruppen (18 ng/l (11 – 23), 17 ng/l (12 – 25) 14 ng/l (10 – 21)). Auch sind die Unterschiede zu den BNP-Konzentrationen am Belastungsende bei beiden Sportlergruppen sehr signifikant ($p < 0,01$) und bei den Untrainierten signifikant ($p < 0,05$). Bis zur letzten Messung bei 24 Stunden nach Belastung haben sich sämtliche Gruppen mit ihren BNP-Konzentrationen in einem undulierenden Verlauf mit geringen Unterschieden den Ausgangswerten angenähert (14 ng/l (11 – 24), 13 ng/l (9 – 18), 10 ng/l (8 – 18)). Trotzdem findet sich bei den Sportlern ohne Sporthetz zwischen der Blutentnahme bei der ersten und dritten Stunde nach Belastung ein sehr signifikanter Unterschied (17 ng/l (12 – 25), 13 ng/l (10 – 18)) ($p < 0,01$).

Die in Abbildung 13 dargestellten Verläufe bei einer Belastung mit 110% der IAS sind mit den zuvor beschriebenen identisch. In allen Untersuchungsgruppen steigen die BNP-Konzentrationen zum Belastungsabbruch hin (43 ng/l (30 – 48), 38 ng/l (25 – 70) , 29 ng/l (23 – 70)) mit sehr signifikantem Unterschied zur Ruhekonzentration an (14 ng/l (9-19), 11 ng/l (9- 14) ,14 ng/l (13 – 10)) ($p < 0,01$) und fallen dann zur Blutentnahme bei einer Stunde nach Belastungsende bei beiden Sportlergruppen (mit Sporthetz 44 ng/l (25 – 47), ohne Sporthetz 51 ng/l (16 – 51)) sehr signifikant ($p < 0,01$) und den Untrainierten (25 ng/l (20 – 39)) signifikant ($p < 0,05$) ab.

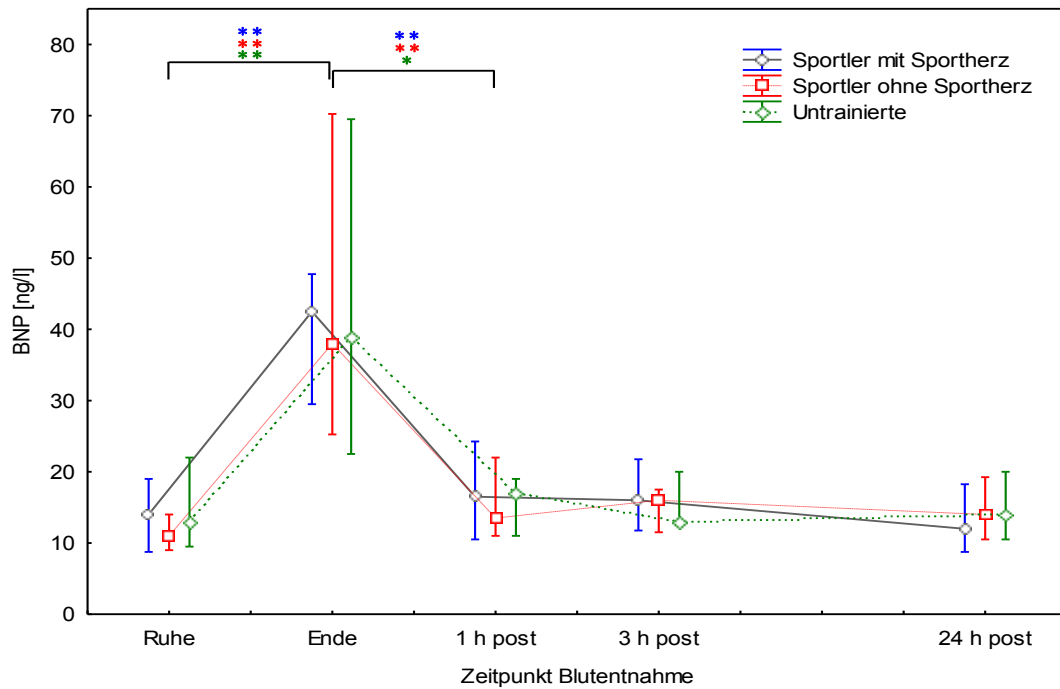


Abbildung 13: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der BNP-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), am Belastungsabbruch (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 110% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Zwischen den folgenden Messpunkten besteht hinsichtlich der Konzentrationen kein weiterer signifikanter Unterschied mehr. Bei der letzten Messung bei 24 Stunden nach Belastung haben sich die Konzentrationen dem Ausgangsniveau wieder angenähert (Ruhe: Sportler mit Sportharz 14 ng/l (9 – 19), Sportler ohne Sportharz 11 ng/l (9 – 14), Untrainierte 13 ng/l (10 – 22) ; 24 h: Sportler mit Sportharz 12 ng/l (9 – 18), Sportler ohne Sportharz 14 ng/l (10 – 19), Untrainierte 14 ng/l (11 – 20)).

Die zu identischen Messpunkten bestimmten BNP-Konzentrationen unterscheiden sich im Median zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen bei sämtlichen Belastungsintensitäten nicht.

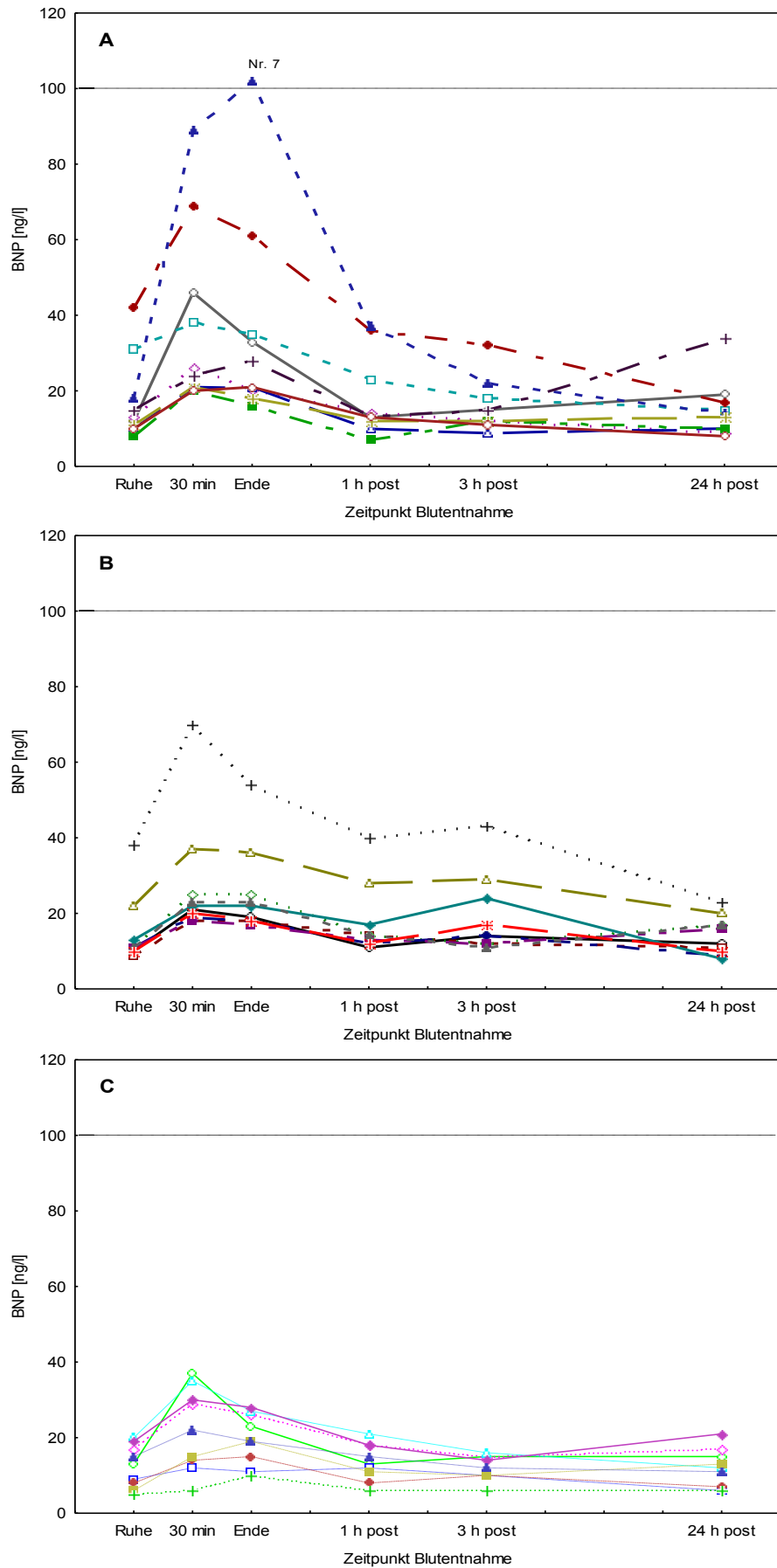


Abbildung 14: Einzelverläufe der absoluten BNP-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 70% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

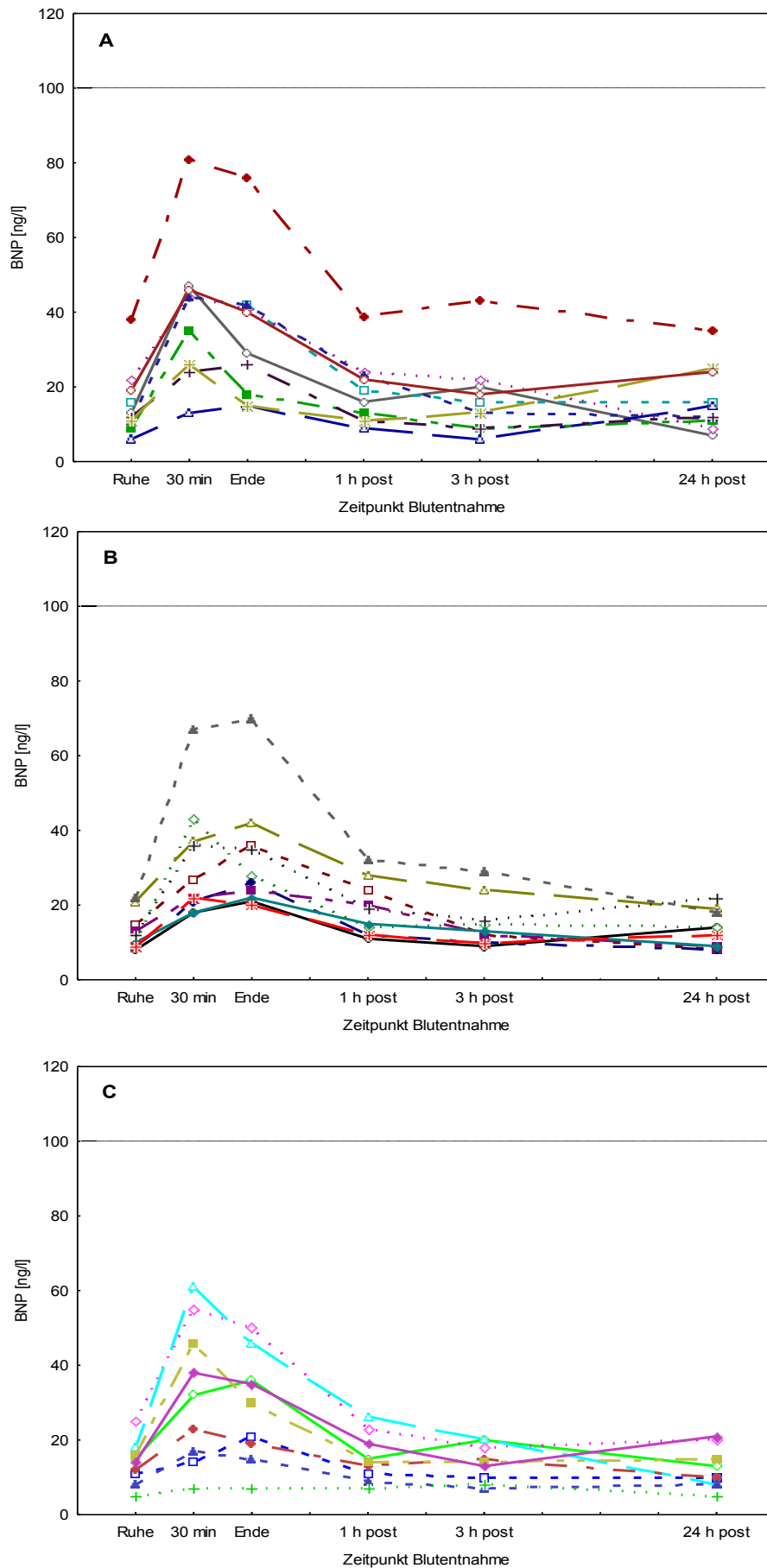


Abbildung 15: Einzelverläufe der absoluten BNP-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 90% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

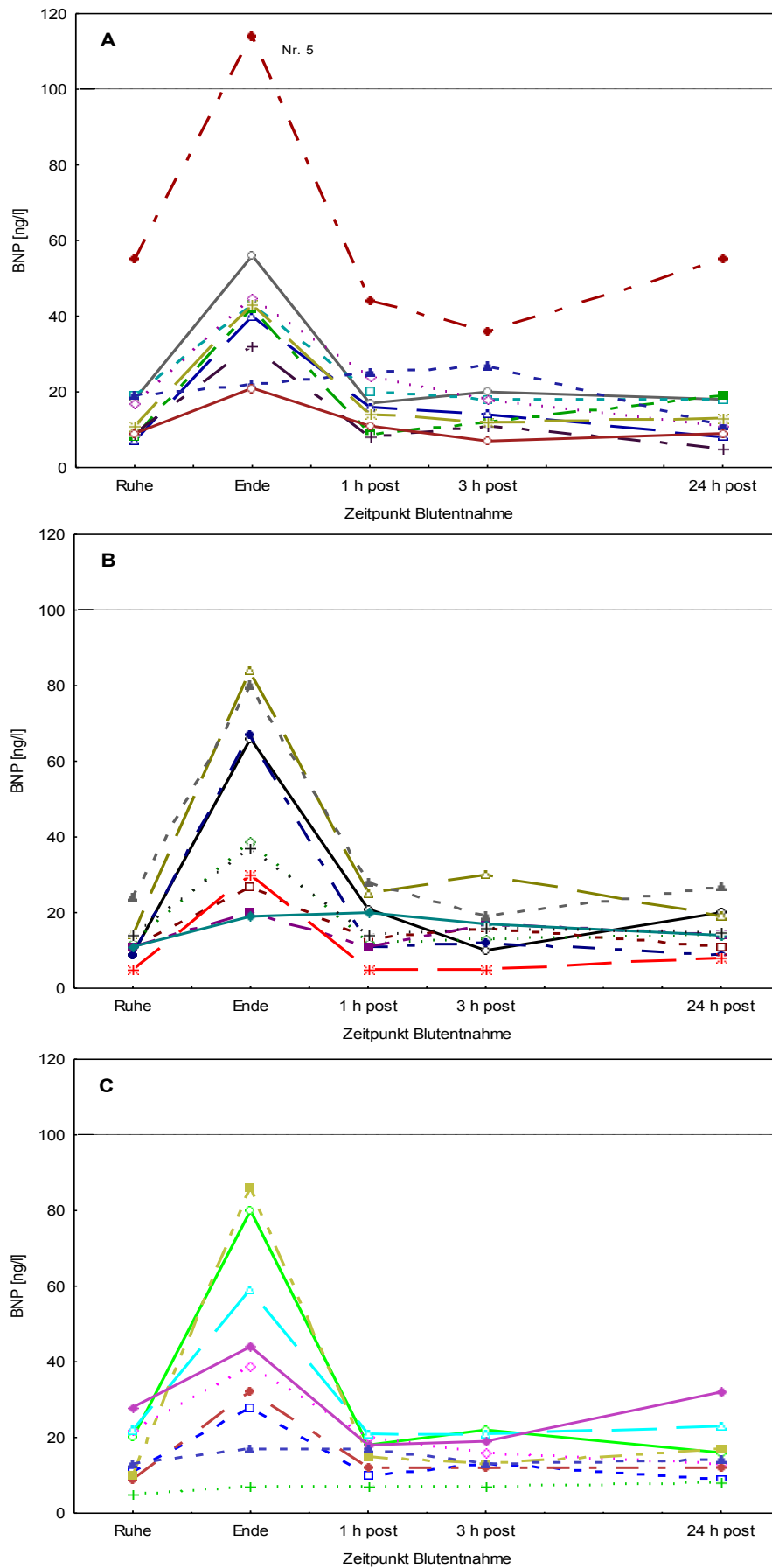


Abbildung 16: Einzelverläufe der absoluten BNP-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 110% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

IV.II.II. BNP-Anstiege

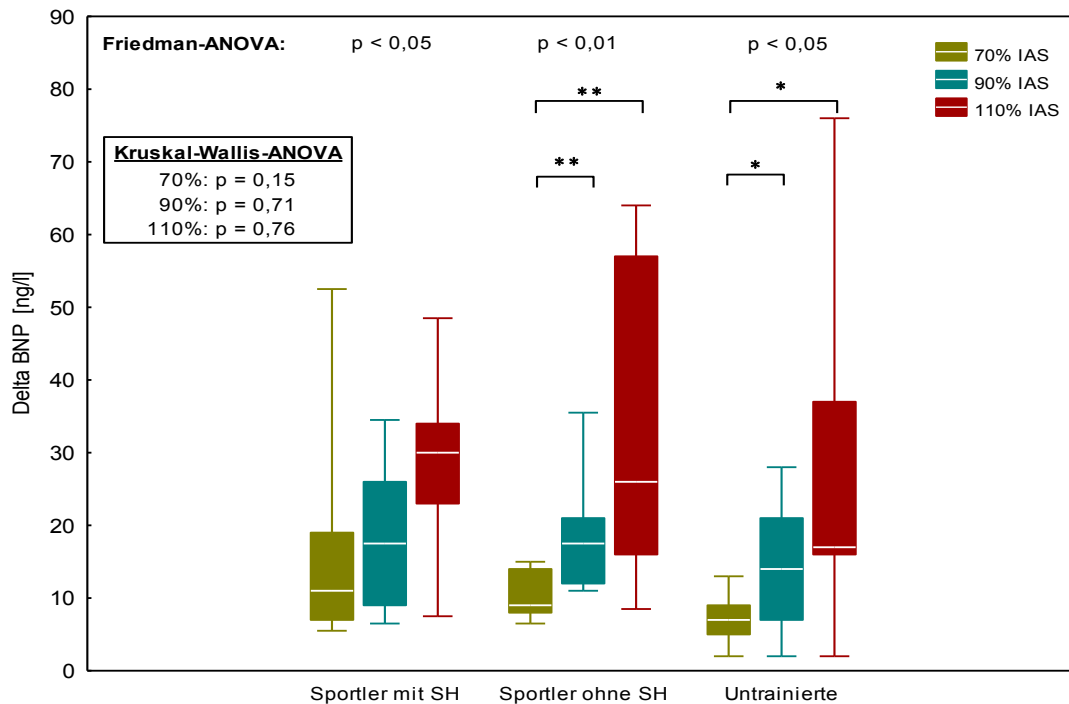


Abbildung 17: Belastungsinduzierte mediane BNP-Anstiege (Differenz zwischen Konzentrationen am Belastungsende und Belastungsanfang) mit oberer und unterer Quartile, sowie der 10. und 90. Perzentile ; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Bei sämtlichen Untersuchungsgruppen werden mit zunehmender Belastungsintensität höhere BNP-Anstiege beobachtet, wobei die größten Anstiege bei den höchsten Belastungen zu finden sind, und sich die Unterschiede zwischen den Anstiegen einer Untersuchungsgruppe signifikant ($p < 0,05$; Sportler mit Sportherz und Untrainierte) bzw. sehr signifikant ($p < 0,01$; Sportler ohne Sportherz) darstellen (Abbildung 17). Trotz eines signifikanten Unterschiedes zwischen sämtlichen Anstiegen bei den Sportlern mit Sportherz (70% IAS: 19 ng/l (7 – 20), 90% IAS: 18 ng/l (9 – 27), 110% IAS: 30 ng/l (20 – 35)) kann der post-hoc Test nicht darlegen, welche Belastungen sich voneinander inferenzstatistisch signifikant unterscheiden. Bei den Sportlern ohne Sportherz finden sich zwischen den Anstiegen bei 70% und 90% IAS und zwischen 70% und 110% IAS (70% IAS: 9 ng/l (8 – 14), 90% IAS: 18 ng/l (12 – 22); 110% IAS: 26 ng/l (14 – 57)) jeweils sehr signifikante Unterschiede ($p < 0,01$), bei den Untrainierten sind die Unterschiede zwischen den gleichen Intensitäten (70% IAS: 7 ng/l (5 – 10), 90% IAS: 14 ng/l (7 – 23), 110% IAS: 17 ng/l (10 – 49)) signifikant ($p < 0,05$).

Ein möglicher Unterschied im BNP-Anstieg zwischen den Untersuchungsgruppen bei identischer Belastungsintensität konnte nicht nachgewiesen werden.

IV.II.I.III. Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes

Zwei Probanden (Nr. 5, Nr. 7, Abbildung 16 bzw. 14) zeigen in dieser Studie BNP-Konzentrationen, die oberhalb des vom Hersteller angegebenen Grenzwertes liegen. In beiden Fällen handelt es sich um Sportler mit Sporthertz, jedoch wurden die Konzentrationen zu unterschiedlichen Belastungsintensitäten bestimmt.

Bei Proband Nr. 7 steigt die BNP-Konzentration zum Belastungsende unter 70% IAS aus der Ruhe heraus von 18 ng/l über 89 ng/l nach 30 Minuten auf 102 pg/l. Bis zur letzten Entnahme bei 24 Stunden nach Belastungsende fallen die Konzentrationen über 37 ng/l nach einer Stunde Belastungspause über 2 ng/l auf 14 ng/l nach 24 Stunden.

Bei Proband Nr. 5 finden sich die höchsten BNP-Konzentrationen beim Belastungsabbruch unter 110% IAS mit 114 ng/l. Bis zur ersten Stunden nach Belastung fällt die BNP-Konzentration unter den Ruhewert von 55 ng/l auf 44 ng/l ab. Zur letzten Messung steigt die BNP-Konzentration nach einem weiteren Abfall bei drei Stunden nach Belastung von 36 ng/l auf den Ausgangswert von 55 ng/l an.

Die Ergebnisse wurden statistisch in den vorher gesehenen Daten mit einbezogen.

IV.II.II. NT-proBNP

IV.II.II.I. NT-proBNP-Verläufe

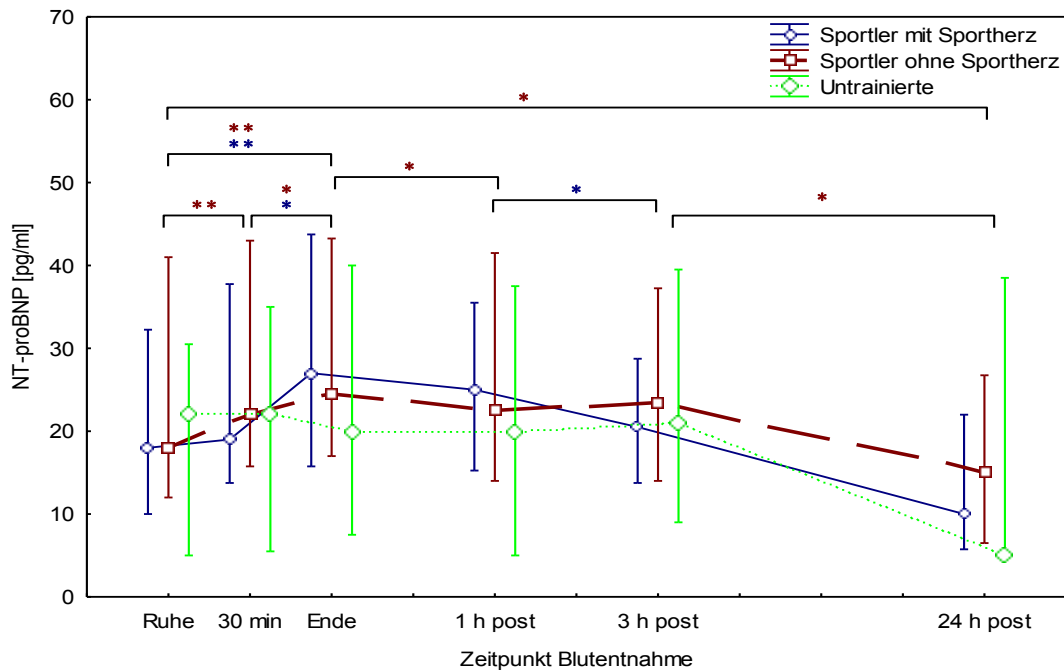


Abbildung 18: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der NT-proBNP-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), nach 30 min Belastung (30 min), am Belastungsende (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 70% IAS*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Im Gegensatz zu den Untrainierten zeigen beide Sportlergruppen, vergleichbar der Verläufe des BNP, einen Anstieg von NT-proBNP unter einer Belastung mit 70 % der IAS (Abbildung 18). Der Unterschied zwischen den Ruhekonzentrationen (Sportler mit Sportherz: 18 pg/ml (10 – 32), Sportler ohne Sportherz 18 pg/ml (12 – 41)) und den Konzentrationen am Belastungsende, ist wie beim BNP sehr signifikant ($p < 0,01$) (Sportler mit Sportherz 27 pg/ml (16 – 44), Sportler ohne Sportherz (25 pg/ml (17 – 43)). Innerhalb des Anstieges zeigen nur die Sportler ohne Sportherz einen sehr signifikanten Unterschied zwischen den Ruhekonzentrationen und Konzentrationen nach 30 Minuten Belastung ($p < 0,01$), während sich der Unterschied zwischen folgenden Konzentrationen in beiden Sportlergruppen signifikant darstellt ($p < 0,05$). Vom Ende der Belastung an fallen die NT-proBNP-Konzentrationen in beiden Sportlergruppen auf unterhalb der Ausgangskonzentrationen liegende Werte ab (Sportler mit Sportherz: 10 pg/ml (6 – 22), Sportler ohne Sportherz 15 pg/ml (7 – 27)). Im Konzentrationsrückgang zeigen die Sportler mit Sportherz zwischen der ersten und dritten Stunde nach Belastung und die Sportler ohne Sportherz zwischen dem

Belastungsende und der ersten Stunde danach bzw. bei der dritten Stunde nach Belastungsende und der letzten bei 24 Stunden nach Belastung signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

Bei den Untrainierten fallen die NT-proBNP-Konzentration vom Belastungsbeginn (22 pg/ml (5 – 31)), bei nahezu identischen Konzentrationen unter Belastung (22 pg/ml (6 – 35)) zum Belastungsende hin ab (20 pg/ml (8 – 40)), gefolgt von einer Plateauphase bis zur dritten Stunde (1 h post 20 pg/ml (5 – 38), 3 h post 21 pg/ml (9 – 40)) und schließlich deutlichem Abfall zum Ende (5 pg/ml (5 – 39)) hin. Im gesamten Verlauf kann bei den Untrainierten kein signifikanter Unterschied zwischen den NT-proBNP-Konzentrationen nachgewiesen werden.

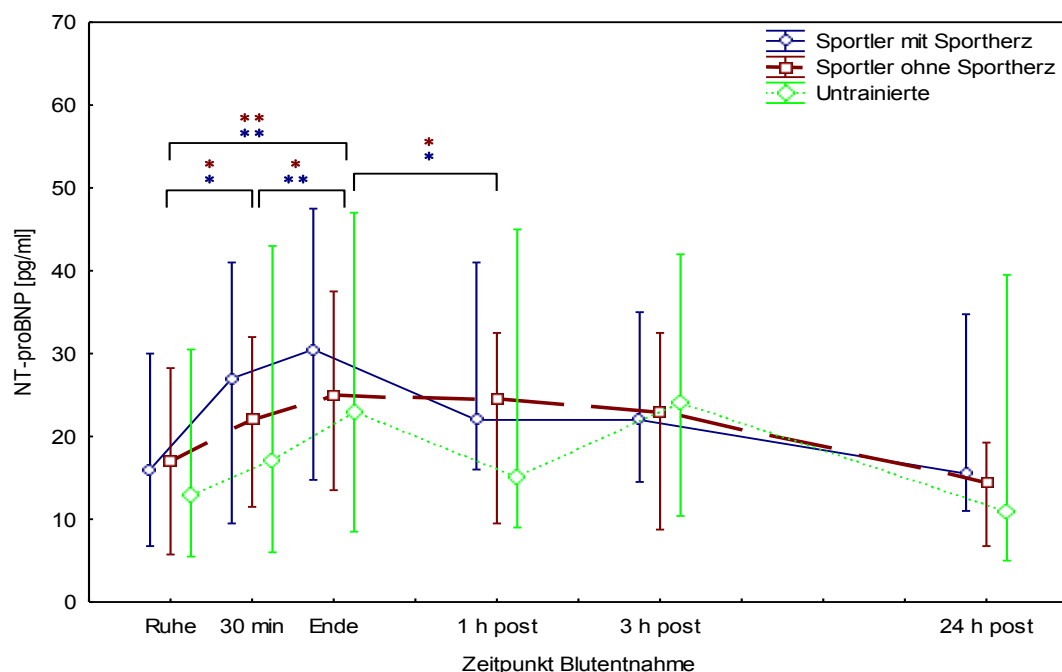


Abbildung 19: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der NT-proBNP-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), nach 30 min Belastung (30 min), am Belastungsende (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 90% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Bei allen Untersuchungsgruppen zeigt sich ein Anstieg der NT-proBNP-Konzentrationen unter einer Belastung mit 90 % der IAS (Abbildung 19). Während sich die Konzentrationen bei den Untrainierten zwischen Ruhe und Belastungsende nicht signifikant unterscheiden, ist der Unterschied bei beiden Sportlergruppen sehr signifikant ($p < 0,01$) (Sportler mit Sportherz 31 pg/ml (15 – 48), Sportler ohne Sportherz 25 pg/ml (14 – 38)). Im Anstieg selbst zeigen beide Sportlergruppen jedoch Unterschiede. Bei noch gleichem signifikantem Unterschied zwischen Ruhe und

Blutentnahme nach 30 Minuten Belastung ($p < 0,05$), ist der dann folgende Konzentrationsunterschied bei den Sportlern mit Sporthertz, im Gegensatz zu einem signifikanten Unterschied bei den Sportlern ohne Sporthertz ($p < 0,05$), sehr signifikant ($p < 0,01$). Zur ersten Stunde nach Belastung hin zeigen die Sportler mit im Vergleich zu den Sportlern ohne Sporthertz einen steileren Konzentrationsabfall auf 22 pg/ml (16 – 41) bzw. 25 pg/ml (14 – 38), wobei der Unterschied in beiden Gruppen signifikant ausfällt ($p < 0,05$). Bis zur letzten Messung sind dann gleiche Verläufe und keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den Messpunkten zu beobachten. Im M-förmigen Verlauf bei den Untrainierten mit Anstieg bis zum Belastungsende (17 pg/ml (6 – 43)), Abfall zur ersten Stunde nach Belastung (15 pg/ml (9 – 45)), gefolgt von erneutem Anstieg bei drei Stunden nach Belastung (24 pg/ml/ml (10 – 42)) und dem Abfall zur letzten Blutentnahme hin (11 pg/ml (5 – 40)), sind im Verlauf keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Die Ruhekonzentrationen sämtlicher Gruppen unterscheiden sich von den Konzentrationen bei 24 Stunden nach Belastungsende nicht signifikant.

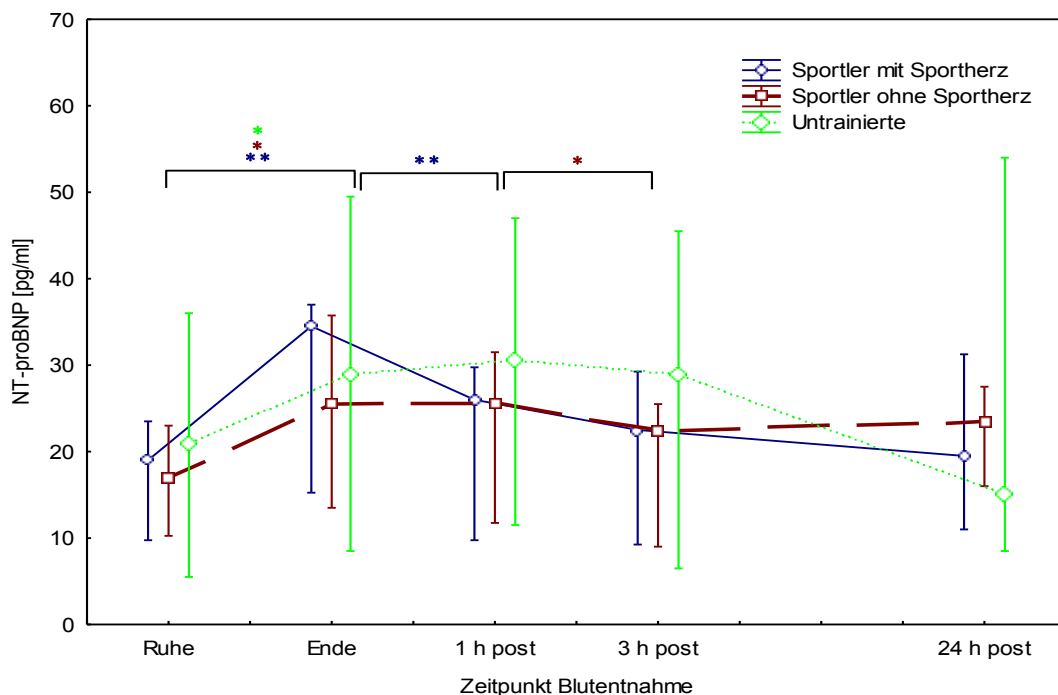


Abbildung 20: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der NT-proBNP-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), am Belastungsabbruch (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 110% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Unter der Belastung von 110% ist der Anstieg zum Belastungsabbruch hin bei den Sportlern mit Sporthertz im Vergleich zu den Sportlern ohne Sporthertz und den

Untrainierten deutlicher, was sich auch im Signifikanzniveau widerspiegelt. Bei den Sportlern mit Sporthertz ist der Unterschied zwischen Ruhekonzentration und Konzentration bei Abbruch (19 pg/ml (10 - 24) vs. 35 pg/ml (15 - 37)) sehr signifikant ($p < 0,01$), bei den Sportlern ohne Sporthertz (17 pg/ml (10 - 23) vs. 26 pg/ml (14 - 36)) und den Untrainierten (21 pg/ml (6 - 36) vs. 29 pg/ml (9 - 50)) signifikant ($p < 0,05$) (Abbildung 20).

Bei beiden Sportlergruppen werden bei den folgenden Messpunkten nahezu identische Konzentrationen gemessen (eine Stunde nach Belastung: Sportler mit Sporthertz 26 pg/ml (10 - 30), Sportler ohne Sporthertz 26 pg/ml (12 - 32), drei Stunden nach Belastung Sportler mit Sporthertz 23 pg/ml (9 - 29), Sportler ohne Sporthertz 23 pg/ml (9 - 25)), wobei der Unterschied bei den Sportlern mit Sporthertz aufgrund der höheren Abbruchkonzentration zur ersten Stunde hin sehr signifikant ($p < 0,01$), und der Unterschied bei den Sportlern ohne Sporthertz zwischen der ersten und zur dritten Stunde hin aufgrund unterschiedlicher Quartile signifikant ($p < 0,05$) ausfällt. Am Ende sind bei den Sportlern mit Sporthertz weiter fallende und bei den Sportlern ohne Sporthertz minimal steigende Konzentrationen zu messen. Bei den Untrainierten findet sich im weiteren Verlauf nach dem signifikanten Unterschied zu Beginn zwischen Ruhekonzentration und Konzentration bei Belastungsabbruch kein weiterer signifikanter Unterschied. Die Ruhekonzentrationen und die Bestimmungen bei 24 Stunden nach Belastungen (Sportler mit Sporthertz 20 pg/ml (11 - 31), Sportler ohne Sporthertz 24 pg/ml (16 - 28), Untrainierte 15 pg/ml (9 - 54)) unterscheiden sich in allen Untersuchungsgruppen nicht signifikant.

Eine abschließende Auswertung zeigt bei sämtlichen Belastungsintensitäten zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen.

IV.II.II.II. NT-proBNP-Anstiege

Die NT-proBNP-Anstiege sind in Abbildung 21 dargestellt. Zusätzlich zu den nicht signifikant unterschiedlichen Anstiegen durch eine individuell gleiche Belastungsintensität zwischen den Sportlern mit und ohne Sporthertz bzw. den Untrainierten fanden sich auch innerhalb einer Gruppe mit zunehmender Belastungsintensität keine signifikanten Unterschiede (Sportler mit Sporthertz 70% IAS:

7 pg/ml (4 – 12), 90% IAS: 9 pg/ml (9 – 16), 110% IAS: 11 pg/ml (8 – 18); Sportler ohne Sporthetz 70% IAS: 5 pg/ml (3 – 9), 90% IAS: 9 pg/ml (5 – 12); 110% IAS: 7 pg/ml (3 – 16); Untrainierte 70% IAS: 4 pg/ml (0 – 8), 90% IAS: 6 pg/ml (0 – 12), 110% IAS: 9 pg/ml (2 – 15)).

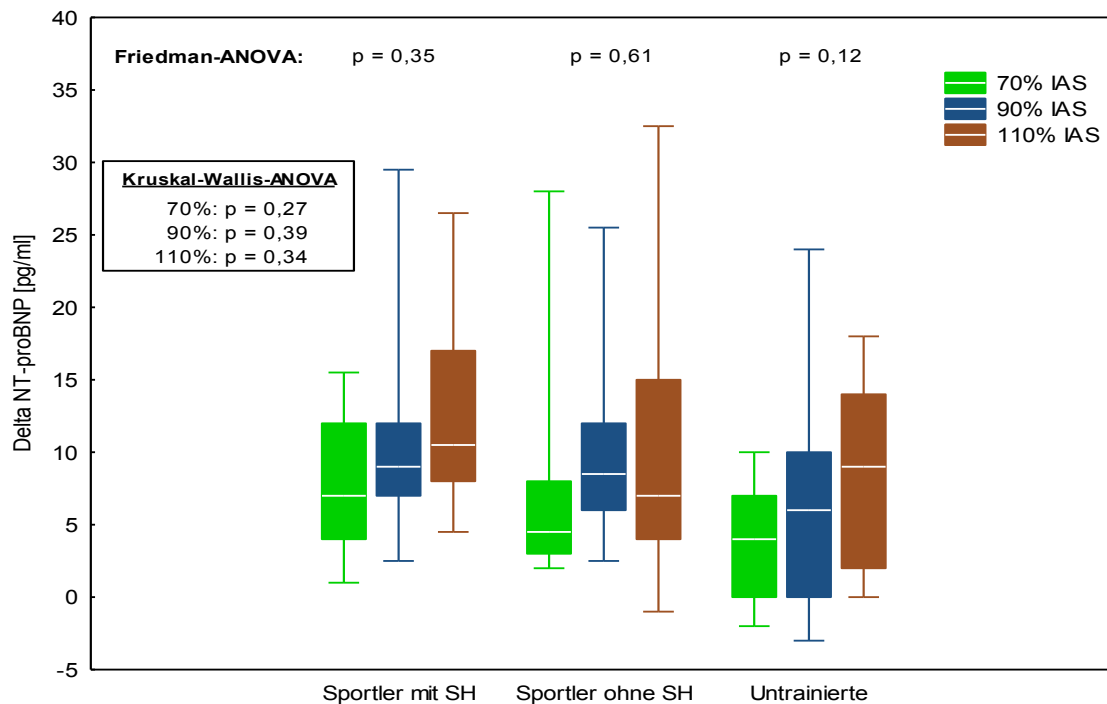


Abbildung 21: Belastungsinduzierte mediane NT-proBNP-Anstiege (Differenz zwischen Konzentrationen am Belastungsende und Belastungsanfang) mit oberen und unteren Quartilen, sowie der 10. und 90. Perzentile zu den unterschiedlichen Intensitäten

IV.II.II.III. Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes

Auch beim NT-proBNP findet sich bei einem Probanden aus der Gruppe der Sportler ohne Sporthetz (Proband Nr. 19) mit 131 pg/ml eine Konzentration oberhalb des vom Hersteller angegebenen Grenzwertes unter der Belastung mit 70% IAS am Belastungsende. Über die erste Stunde nach Belastungsende hinaus lassen sich bis zur dritten Stunde nahezu identische Konzentrationen messen (1 h post: 128 pg/ml, 3 h post: 123 pg/ml), bevor sie nach 24 Stunden auf 48 pg/ml deutlich unterhalb des Ruhewertes von 86 pg/ml abfallen (Abbildung 22).

Die Ergebnisse wurden statistisch in den vorher gesehenen Daten mit einbezogen.

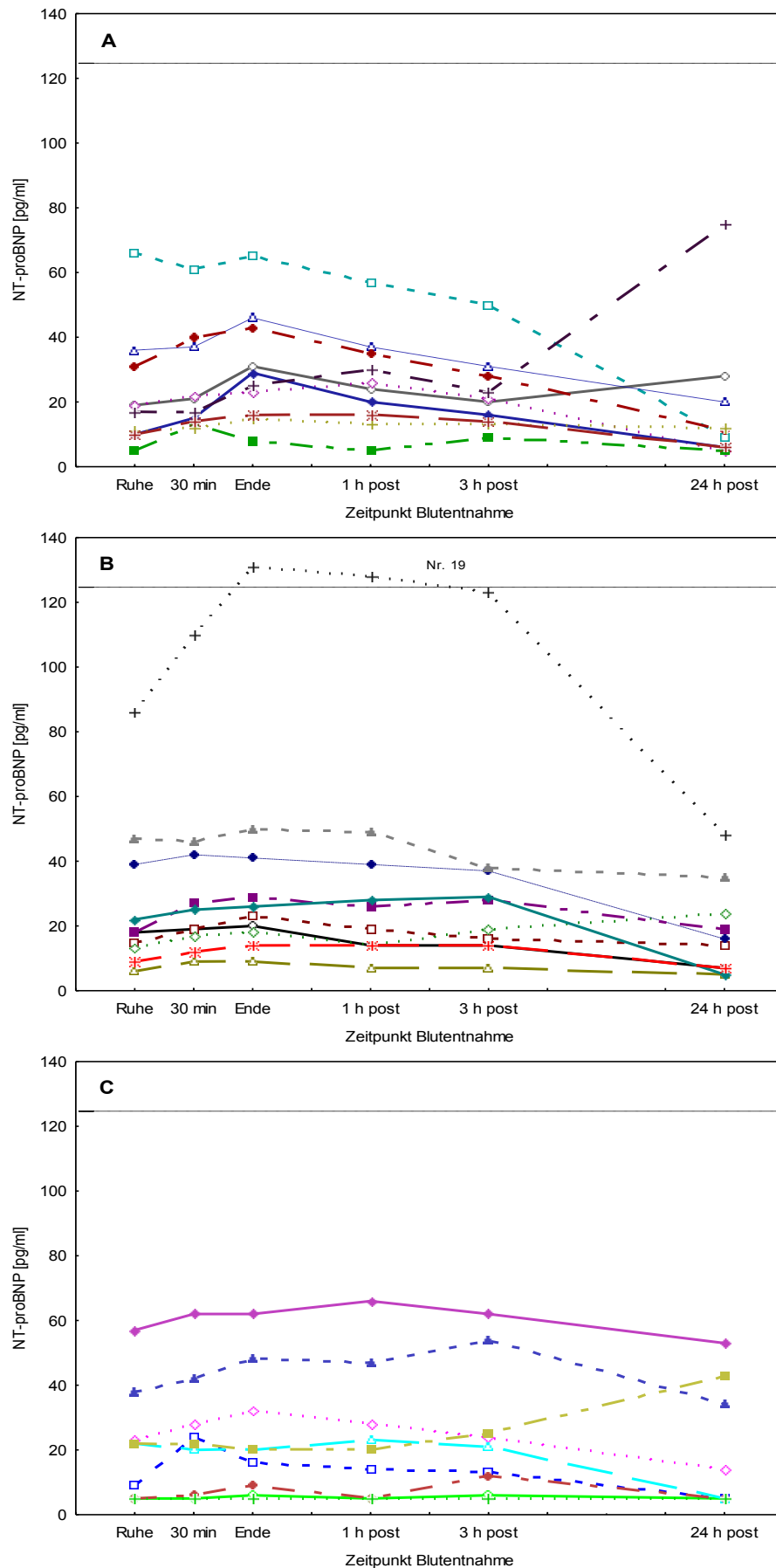


Abbildung 22: Einzelverläufe der absoluten NT-proBNP-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 70% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

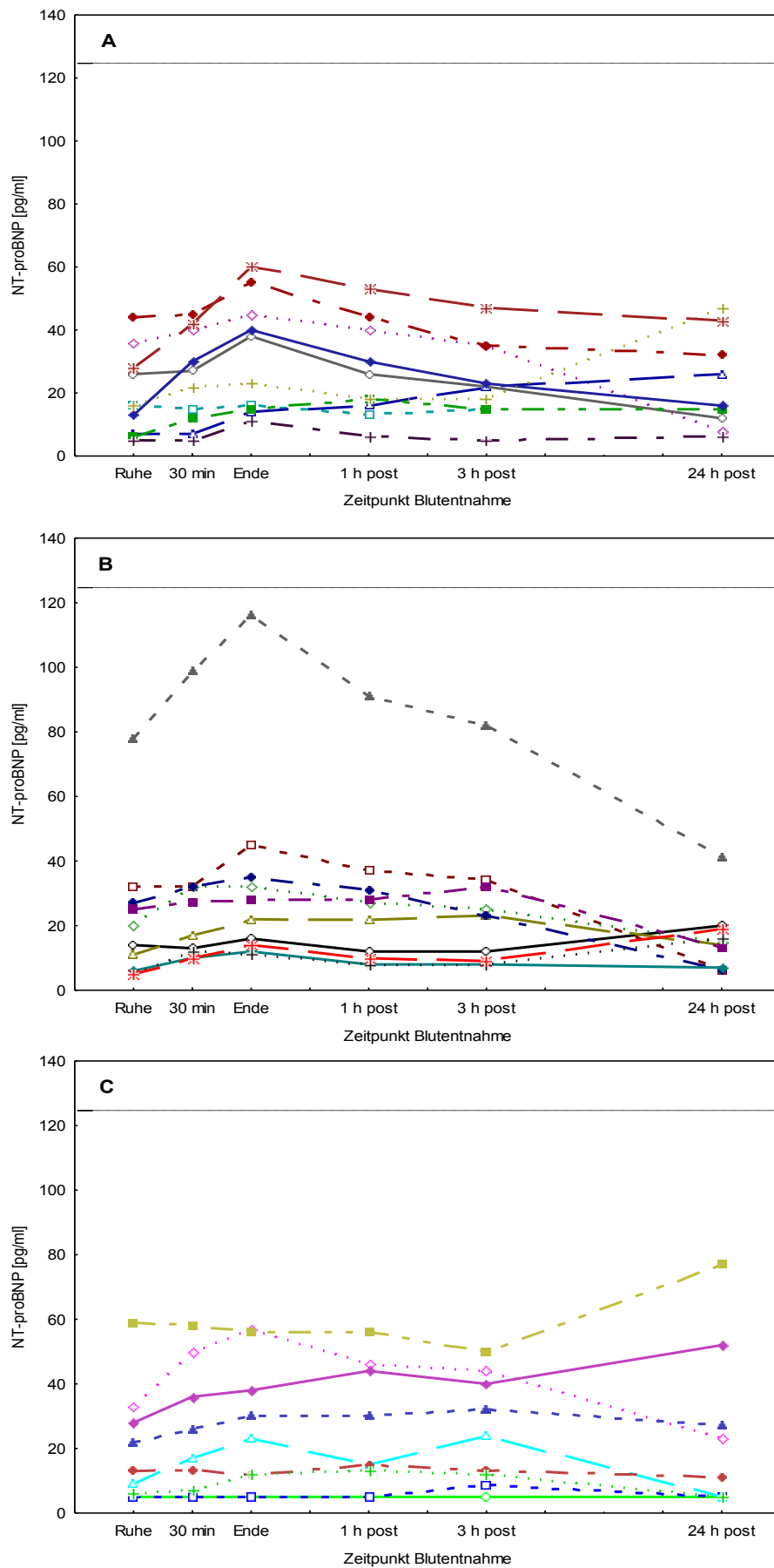


Abbildung 23: Einzelverläufe der absoluten NT-proBNP-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 90% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

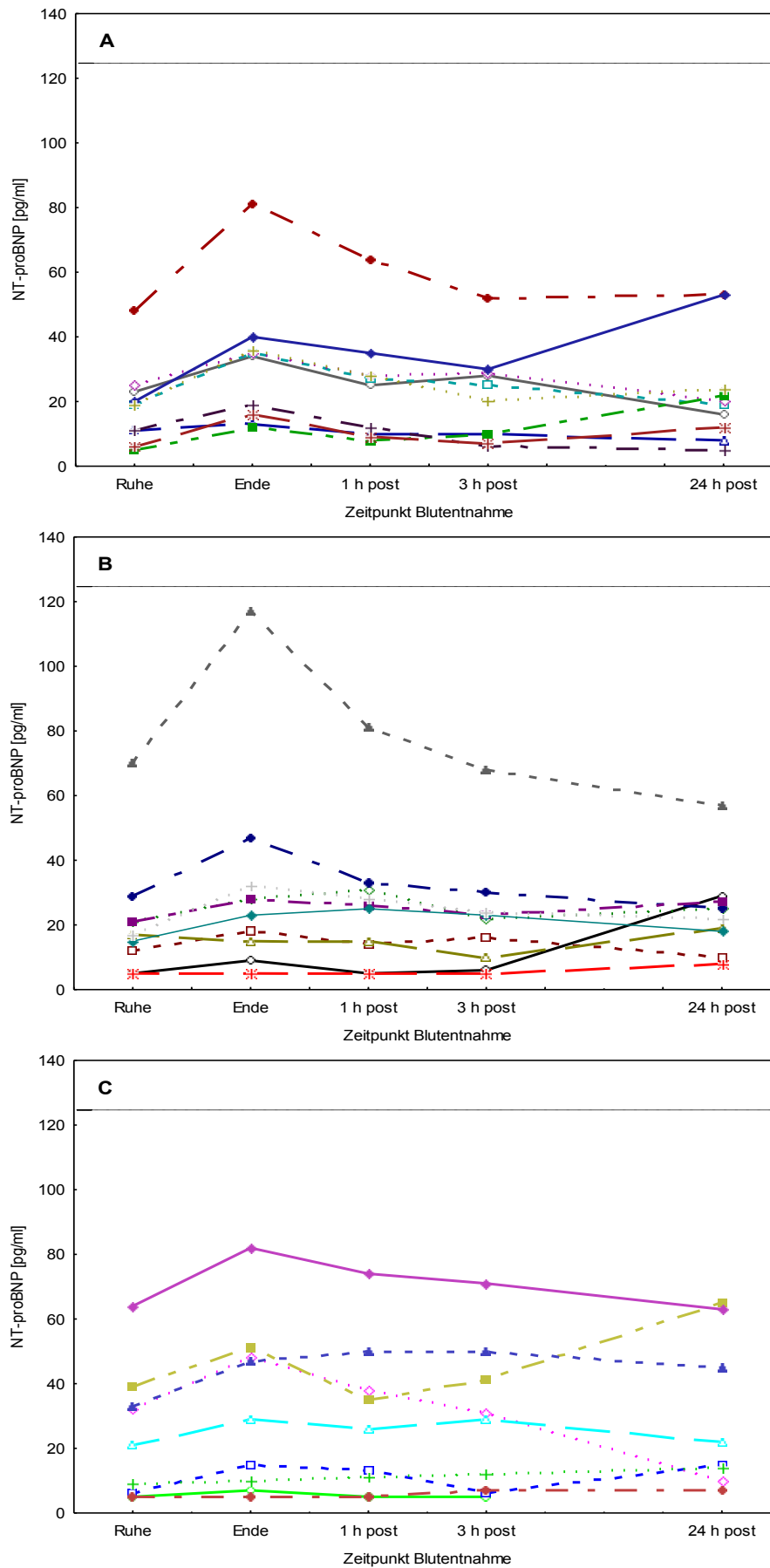


Abbildung 24: Einzelverläufe der absoluten NT-proBNP-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 110% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

IV.II.III. Troponin I

Bei allen Belastungsintensitäten ist in keiner der drei Untersuchungsgruppen ein signifikanter Anstieg des kardialen Troponin I zu beobachten. Sämtlich gemessenen Konzentrationen lagen unterhalb des oberen Referenzwertes von 0,04 µg/l.

IV.II.IV. hs-cTnT

IV.II.IV.I. hs-cTnT-Verläufe

Im Gegensatz zum BNP und NT-proBNP sind beim hs-cTnT keine eindeutigen Anstiege unter und nach Belastung bei einer Intensität von 70% IAS zu erkennen. Vielmehr undulieren die Verläufe sämtlicher Gruppen in geringem Abstand um die gruppenspezifische Ruhekonzentration (Sportler mit Sportherz: 4 pg/ml (3 – 5), Sportler ohne Sportherz 6 pg/ml (6 – 9), Untrainierte 3 pg/ml (1 – 5)) (Abbildung 25). Bei den Sportlern mit Sportherz findet sich zwischen den Konzentration nach 30 Minuten Belastung (3 pg/ml (3 – 5)) und Belastungsende (5 pg/ml (4 – 7)), sowie zwischen Belastungsende und der ersten Stunde (6 pg/ml (4 – 12)) nach Belastung ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$). Die höchsten Konzentrationen werden in sämtlichen Gruppen am Belastungsende gemessen (5 pg/ml (3 – 6), 6 pg/ml (4 – 8), 4 pg/ml (2 – 5)).

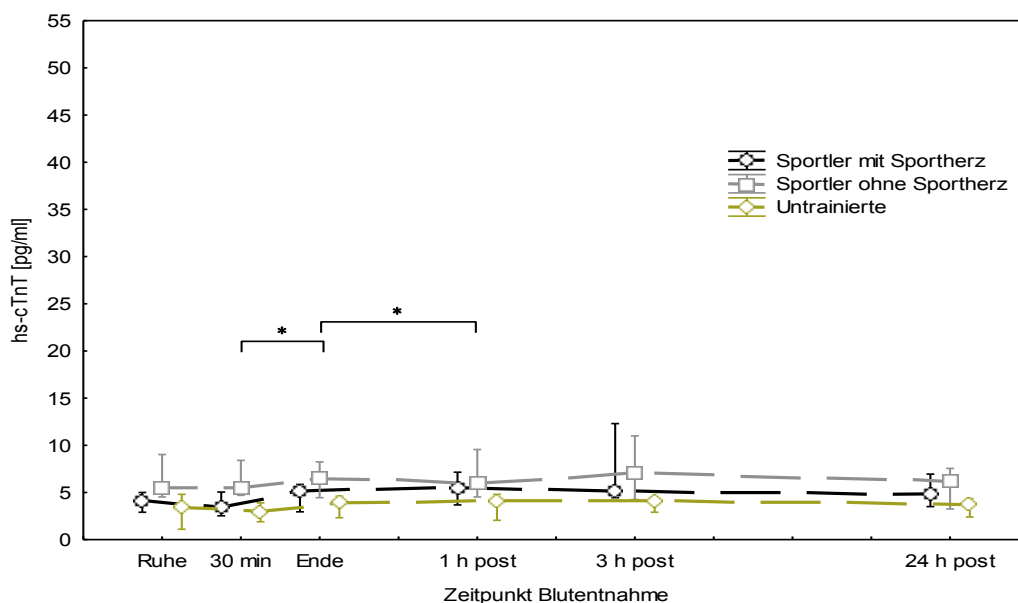


Abbildung 25: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der hs-cTnT-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), nach 30 min Belastung (30 min), am Belastungsende (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 70% IAS; *: $p < 0,05$

Weitere statistische Berechnungen zwischen den Untersuchungsgruppen ergeben bis auf die Messung 24 Stunden nach Belastung signifikante Unterschiede an den einzelnen Messpunkten. Sportler ohne Sportherz unterscheiden sich bis zu der Messung nach 30 Minuten Belastung mit sehr signifikantem Unterschied ($p < 0,01$) in den restlichen Messungen signifikant ($p < 0,05$) zu den Untrainierten. Die Sportler mit Sportherz unterscheiden sich signifikant ($p < 0,05$) zu den Untrainierten, als auch zu den Sportlern ohne Sportherz bei der Messung nach 30 Minuten Belastung.

Bei der Intensität von 90% der IAS verhalten sich die hs-cTnT-Konzentrationen der einzelnen Untersuchungsgruppen ähnlich wie zu Beginn unter 70% IAS (Abbildung 26). Bei den Sportlern ohne Sportherz findet sich kein (5 pg/ml (2 – 8) vs. 5 pg/ml (4 – 8)) und bei den Untrainierten ein nicht nennenswerter (3 pg/ml (2 – 3) vs. 4 pg/ml (3 – 4)) Anstieg. Bei den Sportlern mit Sportherz zeigt sich jedoch trotz nahezu identischer Mediane, a.e. durch die unterschiedlichen Quartilen bedingt, zwischen den Ruhekonzentrationen und den Konzentrationen am Belastungsende ein sehr signifikanter ($p < 0,01$), zwischen 30 min Belastung und Belastungsende, ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) (Ruhe: 3 pg/ml (2 – 4), 30 min: 4 pg/ml (3 – 4), Ende: 5 pg/ml (4 – 5)).

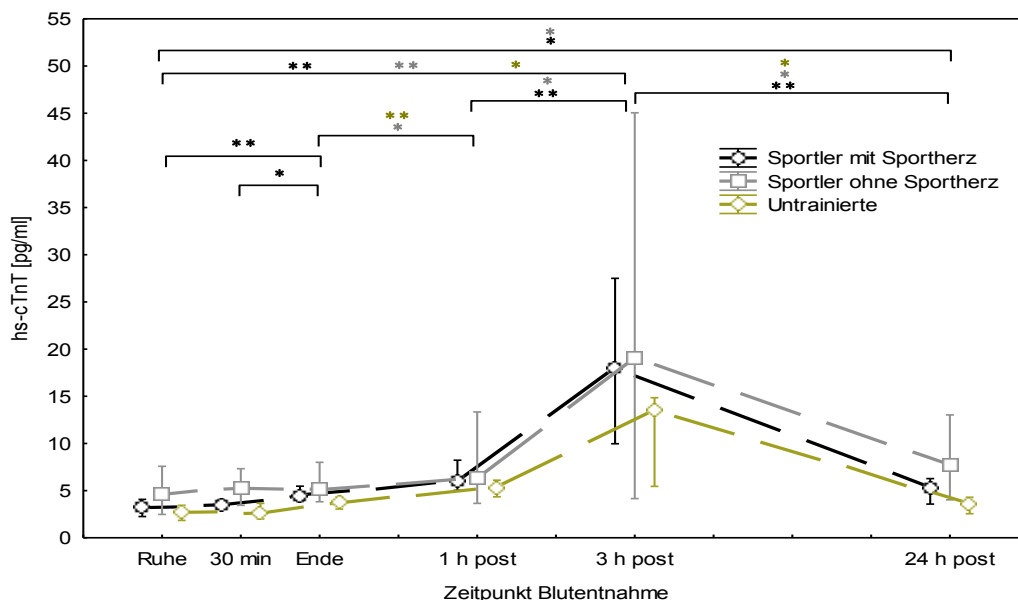


Abbildung 26: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der hs-cTnT-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), nach 30 min Belastung (30 min), am Belastungsende (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 90% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Vom Belastungsende an wird bis zur ersten Stunde nach Belastung ein diskreter (Sportler mit Sportherz: 6 pg/ml (5 – 8), Sportler ohne Sportherz 6 pg/ml (4 – 13), Untrainierte 5 pg/ml (4 – 6)), zur dritten Stunde nach Belastung, ein deutlicher Anstieg beobachtet, wobei der Anstieg bei beiden Sportlergruppen im Vergleich zu den Untrainierten deutlicher ausfällt (18 pg/ml (10 – 28), 19 pg/ml (4 – 45), 14 pg/ml (5 – 15)). Die Unterschiede zwischen Belastungsende und erster Stunde danach sind bei den Sportlern ohne Sportherz signifikant ($p < 0,05$) und bei den Untrainierten sehr signifikant ($p < 0,01$). Von der ersten zur dritten Stunde nach Belastung fallen die Unterschiede bei den Sportlern ohne Sportherz signifikant ($p < 0,05$) und bei den Sportlern mit Sportherz wiederum sehr signifikant aus ($p < 0,01$). Ebenfalls sehr signifikant sind die Unterschiede zwischen den Ruhekonzentrationen und den höchsten Konzentration nach drei Stunden Belastungspause bei beiden Sportlergruppen ($p < 0,01$), bei den Untrainierten ist dieser Unterschied signifikant ($p < 0,05$). Bei allen Gruppen werden zur letzten Messung hin fallende Konzentrationen gemessen (5 pg/ml (4 – 6), 8 pg/ml (4 – 13), 3 pg/ml (3 – 4)), wobei die Unterschiede zwischen den beiden Messpunkten bei den Sportlern mit Sportherz sehr signifikant ($p < 0,01$) und bei den Sportlern ohne Sportherz bzw. den Untrainierten signifikant ($p < 0,05$) ausfällt.

Bei beiden Sportlergruppen ist der Unterschied zwischen den Konzentrationen in Ruhe und bei 24 Stunden nach Belastung noch signifikant verschieden ($p < 0,05$).

Wie bei 70% IAS zeigen die Untersuchungsgruppen an einzelnen Messpunkten signifikante Unterschiede. Sowohl bei 30 Minuten unter Belastung und 24 Stunden nach Belastung bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei sich post-hoc zwischen den Sportlern ohne Sportherz und den Untrainierten ein sehr signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) unter 30 Minuten Belastung und bei 24 Stunden nach Belastung ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) darstellt.

Die hs-cTnT-Verläufe bei 110% der IAS decken sich mit wenigen Unterschieden mit denen bei 90% der IAS (Abbildung 26 und 27). Auch bei 110% der IAS finden sich bei drei Stunden nach Belastungsabbruch bei den Sportlern ohne Sportherz die höchsten hs-cTnT-Konzentrationen (14 pg/ml (6 – 27)), gefolgt von den Untrainierten (11 pg/ml (5 – 22)) und den Sportlern mit Sportherz (9 pg/ml (6 – 20)). Der Konzentrationsunterschied zwischen der dritten Stunde nach Belastungsabbruch und den Ruhekonzentrationen ist in beiden Sportlergruppen sehr signifikant ($p < 0,01$) und bei

den Untrainierten signifikant ($p < 0,05$). Der eigentliche Anstieg in den Konzentrationen findet man, wie bei der Belastung mit 90% IAS, nach der ersten Stunde ab Belastungsabbruch, wobei auch hier die hs-cTnT-Konzentrationen unter Belastung nicht und bis zur ersten Stunde, im Gegensatz zum BNP, nicht nennenswert ansteigen (Sportler mit Sportherz: Ruhe 4 pg/ml (3 – 5), Ende 5 pg/ml (4 – 7), 1 Stunde post 5 pg/ml (5 – 9); Sportler ohne Sportherz: Ruhe 3 pg/ml (4 – 10), Ende 3 pg/ml (4 – 11), 1 Stunde post 8 pg/ml (4 – 11); Untrainierte: Ruhe 3 pg/ml (2 – 4), Ende 3 pg/ml (2 – 4), 1 Stunde post 4 pg/ml (3 – 7)).

Trotzdem sind die Unterschiede, bei z.T. identischem Median, jedoch, wie bei 70% IAS schon beobachtet, mit unterschiedlicher Quartilen zwischen den Ruhekonzentrationen und den Konzentrationen am Belastungsabbruch bei beiden Sportlergruppen signifikant ($p < 0,05$).

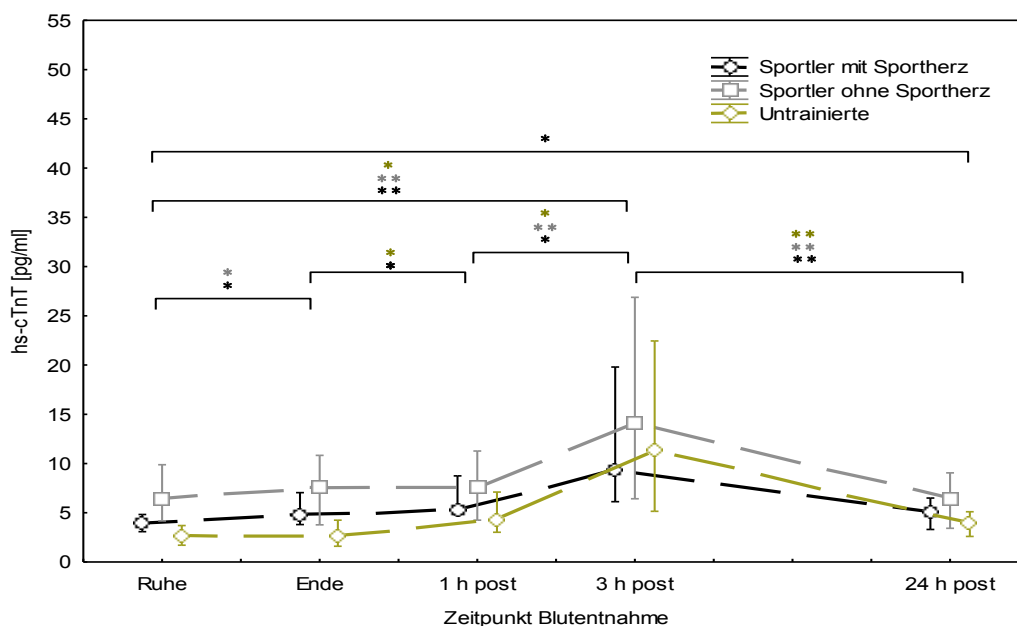


Abbildung 27: Mediane mit den oberen und unteren Quartilen der hs-cTnT-Konzentrationen zu den Blutentnahmezeitpunkten in Ruhe (Ruhe), am Belastungsabbruch (Ende), bei 1 Stunde (1 h post), 3 Stunden (3 h post), sowie am Folgetage bei 24 Stunden nach Belastung (24 h post) bei der Belastung 110% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Es folgen dann bei den Untrainierten und den Sportlern mit Sportherz signifikante Unterschiede in den Konzentrationen zwischen Belastungsabbruch und der ersten Stunde danach bzw. der ersten und dritten Stunde nach Belastungsabbruch ($p < 0,05$). Bei den Sportlern ohne Sportherz zeigt sich der Konzentrationsunterschied zwischen der ersten und dritten Stunde sehr signifikant ($p < 0,01$). Bei allen Untersuchungsgruppen fallen die Konzentrationen nach der dritten Stunde ab

Belastungsabbruch annähernd auf die Ausgangswerte zurück (24 h post: 5 pg/ml (3 – 7), 7 pg/ml (3 – 9), 4 pg/ml (3 – 5)). Der Unterschied zur dritten Stunde ist in allen Gruppen sehr signifikant ($p < 0,01$), der Unterschied zur Ruhekonzentration bei den Sportlern mit Sportharz signifikant ($p < 0,05$).

Abschließende statistische Berechnungen ergeben signifikante Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen bei den Ruhemessungen und am Belastungsabbruch, wobei post-hoc an den genannten Messpunkten zwischen Untrainierten und den Sportlern ohne Sportharz ein sehr signifikanter ($p < 0,01$) bzw. bei den Sportlern mit Sportharz ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) besteht.

IV.II.IV.II. hs-cTnT-Anstiege

Im Gegensatz zum BNP und NT-proBNP zeigt das hs-cTnT erst ab einer Belastung von 90% IAS einen sichtbaren Anstieg. Dieser erfolgt jedoch nicht wie bei den anderen kardialen Markern schon unter Belastung, sondern zeitverzögert nach drei Stunden Belastungspause. In Abbildung 28 sind diese Anstiege, von den Ruhekonzentrationen ausgehend, abgebildet.

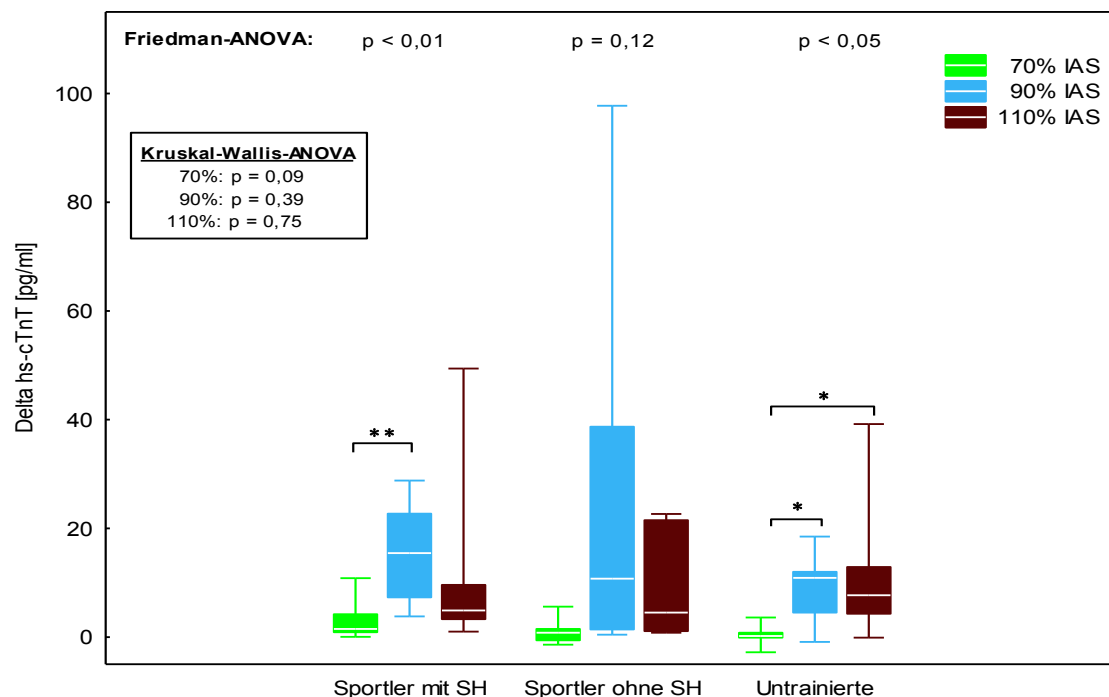


Abbildung 28: Belastungsinduzierte mediane hs-cTnT-Anstiege (Differenz zwischen Konzentrationen bei drei Stunden nach Belastungsende und Belastungsanfang) mit oberen und unteren Quartilen, sowie der 10. und 90. Perzentile zu den unterschiedlichen Intensitäten; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Den höchsten Anstieg findet man in allen Untersuchungsgruppen bei 90% IAS, mit dem höchsten Anstieg bei den Sportlern mit Sporthertz (15 pg/ml (7 – 27)). Bei den anderen findet sich ein nahezu identischer Anstieg (Sportler ohne Sporthertz 11 pg/ml (1 - 41), Untrainierte 11 pg/ml (3 – 12)). Unter 70% IAS findet sich kein Anstieg (Sportler mit Sporthertz 2 pg/ml (1 – 5), Sportler ohne Sporthertz 1 pg/ml (0 – 2), Untrainierte 0 pg/ml (0 – 1)), unter 110% IAS fällt der Anstieg im Vergleich zu 90% IAS geringer aus (5 pg/ml (3 – 16), 5 pg/ml (1 – 22), 8 pg/ml (3 – 20)). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Anstieges auf identischer Belastungsintensität konnten nicht nachgewiesen werden. Bei den Sportlern mit Sporthertz sind die Anstiege jedoch zwischen den unterschiedlichen Intensitäten sehr signifikant verschieden ($p < 0,01$), wobei sich post hoc nur die Anstiege zwischen 70% IAS und 90% IAS sehr signifikant unterscheiden ($p < 0,01$). Bei den Sportlern ohne Sporthertz sind keine Unterschiede in den Anstiegen nachzuweisen. Die Anstiege bei den Untrainierten zeigen sich hingegen signifikant verschieden ($p < 0,05$), mit signifikanten Unterschieden zwischen 70% IAS und 90% IAS bzw. 70%IAS und 110% IAS ($p < 0,05$).

IV.II.IV.III. Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes

19 Probanden wiesen bei unterschiedlichen Belastungsintensitäten hs-cTnT-Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes für einen Myokardinfarkt auf, wobei sich die hs-cTnT-positiven Probanden annähernd gleich auf alle Untersuchungsgruppen verteilen (Abbildung 29, 30 und 31). Sowohl die Gruppe der Sportler mit Sporthertz (Proband Nr. 1, 2, 4, 6, 7, 9) und die der Untrainierten (Proband Nr. 21, 22, 25, 26, 27, 28) beinhalten sechs, die Gruppe der Sportler ohne Sporthertz (Proband Nr. 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20) sieben hs-cTnT-Positive. Nur bei zwei Probanden (Proband 18 und 20) sind die Erhöhungen unter allen Intensitäten zu beobachten. Die überwiegende Anzahl von Probanden zeigt Erhöhungen unter 90% IAS und 110% IAS, gefolgt von isolierten Erhöhungen nur unter 90% IAS, 110% IAS bzw. 70% IAS.

Bei fast allen Fällen werden die höchsten Konzentrationen nach drei Stunden Belastungspause bestimmt und fallen nach 24 Stunden auf Konzentrationen unterhalb des Grenzwertes für einen Myokardinfarkt ab. Bei drei Probanden (Proband Nr. 9, 17, 20) bleiben die Konzentrationen nach z.T. unterschiedlichen Intensitäten auch nach 24 Stunden Belastungspause oberhalb der URL nachweisbar. Zusätzlich können bei zwei

Probanden (Proband Nr. 17 und 18) bereits vor einer Belastung eine hs-cTnT-Konzentration am Grenzwert für einen Myokardinfarkt (14 pg/ml) gemessen werden. In beiden Fällen liegen die Abschlussbestimmungen nach 24 Stunden unterhalb des Grenzwertes für einen Myokardinfarkt.

Bei Proband Nr. 9 findet sich auch noch nach 24 Stunden Belastungspause mit einer Intensität von 110% IAS eine hs-cTnT-Konzentration von 18 pg/ml. Die Ruhekonzentration beträgt 12 pg/ml, die zum Belastungsende auf 7 pg/ml und nach einer Stunde Belastungspause auf 21 pg/ml ansteigt. Der eigentliche Sprung findet sich nach drei Stunden Belastungspause mit einer Konzentration von 76 pg/ml (Abbildung 31).

Proband Nr. 17 zeigt mit 15 pg/ml eine fast doppelt so hohe Ruhekonzentration (8 pg/ml) und eine nur minimal oberhalb der URL liegende Konzentration nach 24 Stunden Belastungspause. Bei gleicher Konzentration am Belastungsende mit einer Intensität von 90% IAS steigt die Konzentration zur ersten Stunde nach Belastung diskret (12 pg/ml) und nach drei Stunden schließlich deutlich an (56 pg/ml) (Abbildung 30).

Bei Proband Nr. 20 findet man nicht nur mit 22 pg/ml die höchste Konzentration über der URL nach 24 Stunden Belastungspause von einer Intensität mit 90% IAS, sondern auch mit 152 pg/ml nach drei Stunden die höchste in dieser Studie gemessene Konzentration. Die Ruhekonzentration beträgt bei diesem Probanden 4 pg/ml, verdoppelt sich zum Belastungsende auf 9 pg/ml und macht dann einen deutlichen Sprung auf 25 pg/ml nach einer Stunde Pause (Abbildung 30)

Die Ergebnisse wurden statistisch in den vorher gesehenen Daten mit einbezogen.

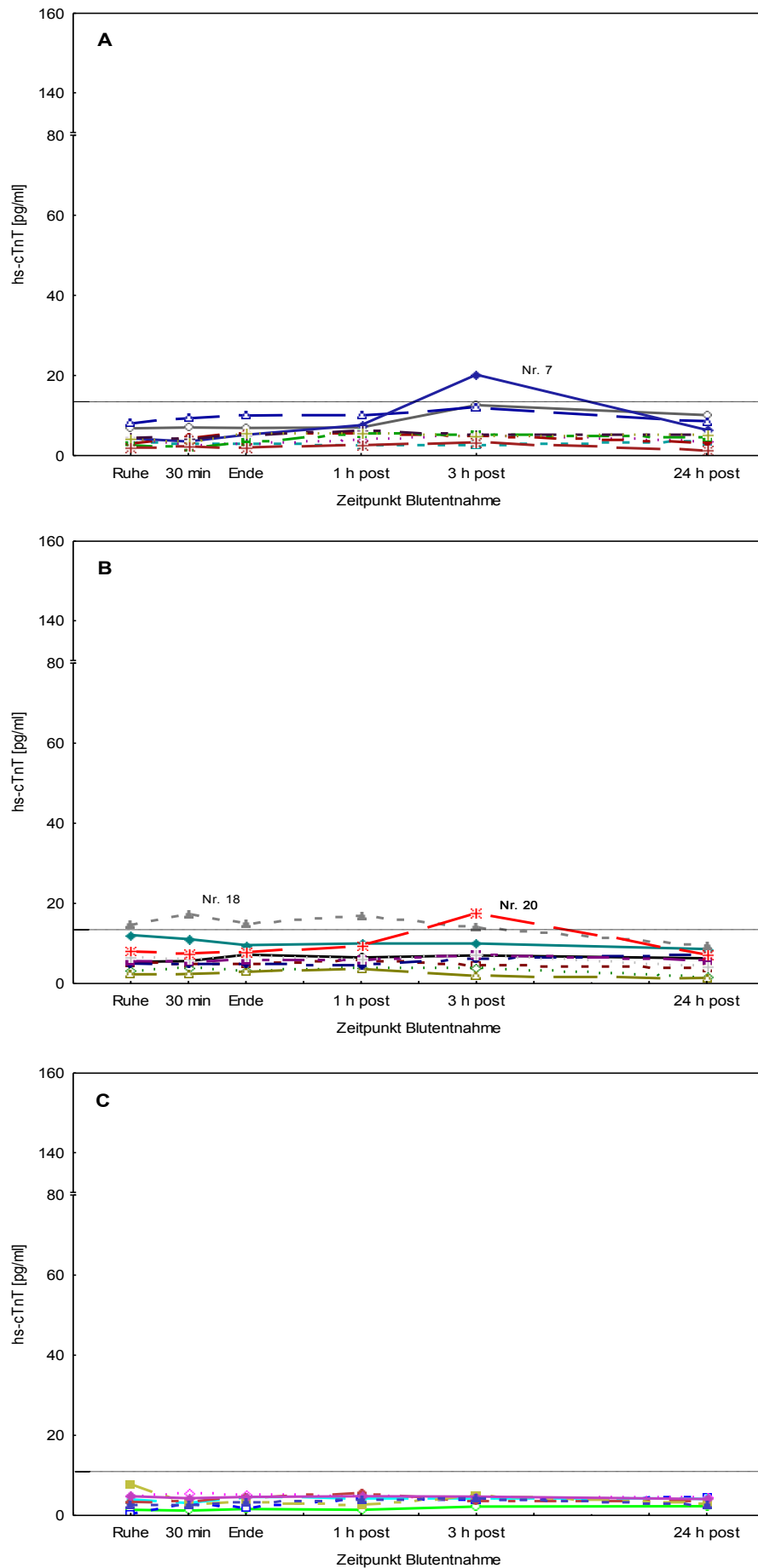


Abbildung 29: Einzelverläufe der absoluten hs-cTnT-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 70% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

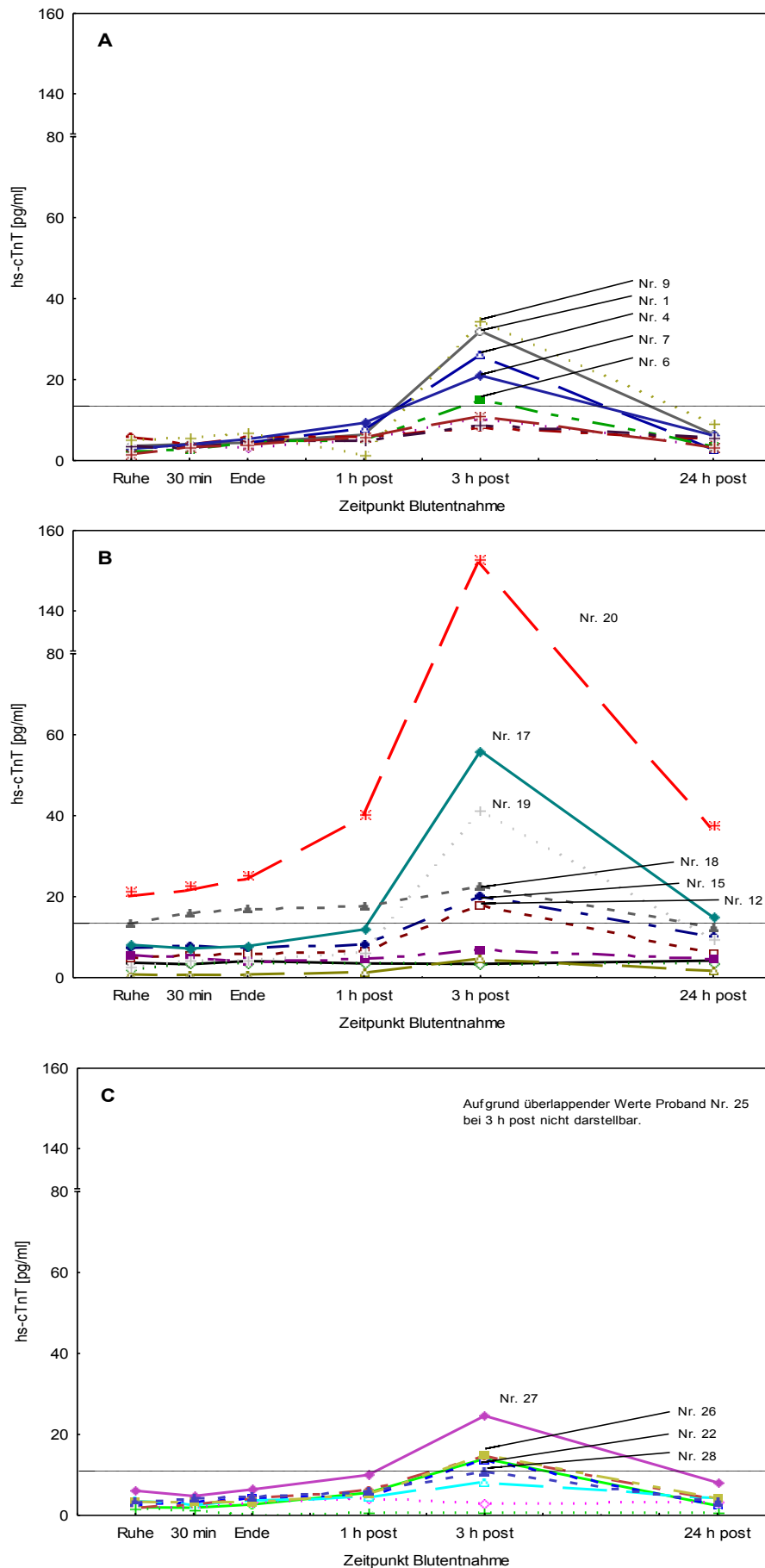


Abbildung 30: Einzelverläufe der absoluten hs-cTnT-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 90% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

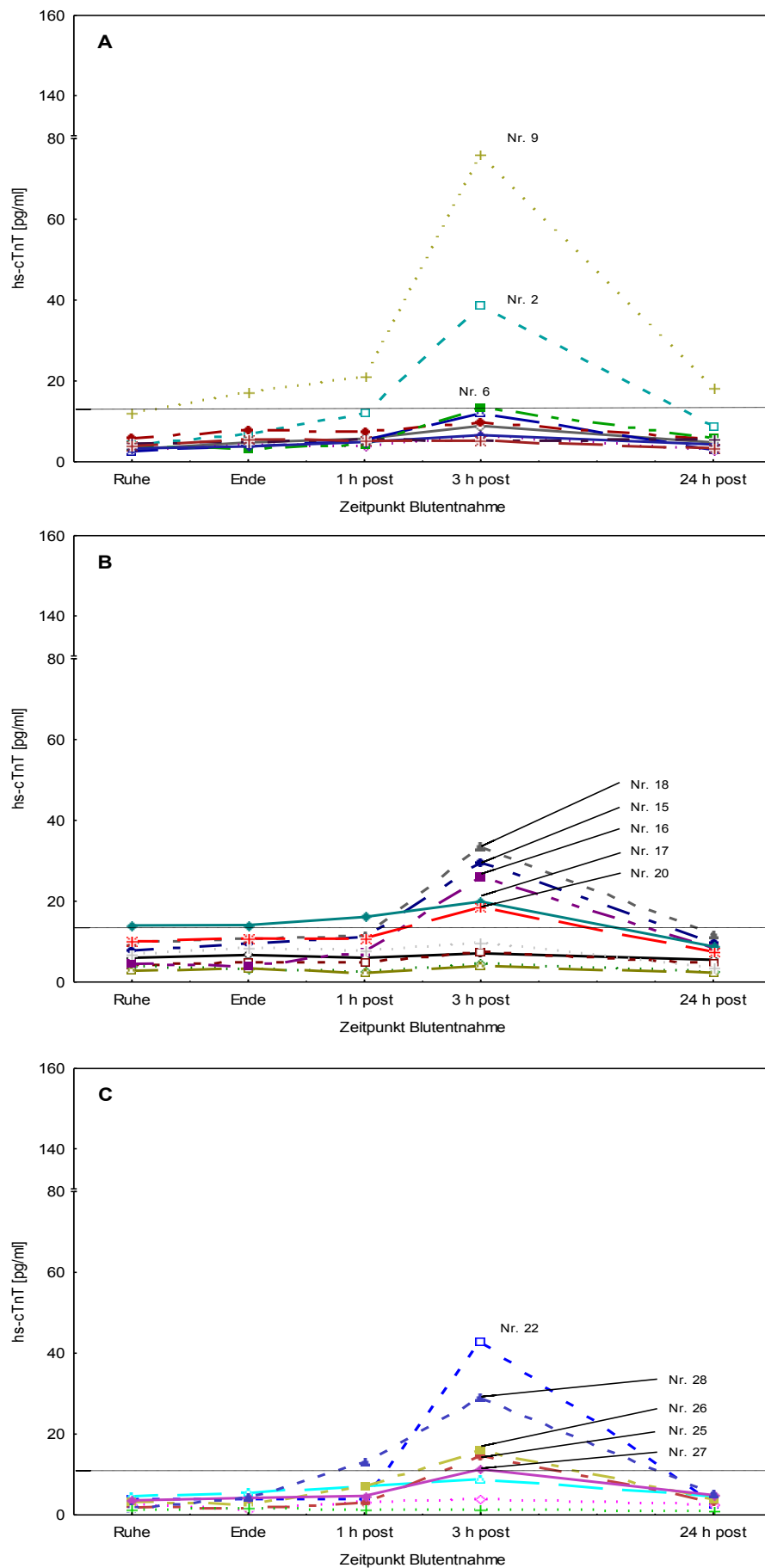


Abbildung 31: Einzelverläufe der absoluten hs-cTnT-Konzentrationen mit dem vom Hersteller angegebenen URL bei der Belastung von 110% IAS; A: Sportler mit Sportherz, B: Sportler ohne Sportherz, C: Untrainierte

IV.III. Sonstige Laborparameter

IV.III.I. CK und CK-MB

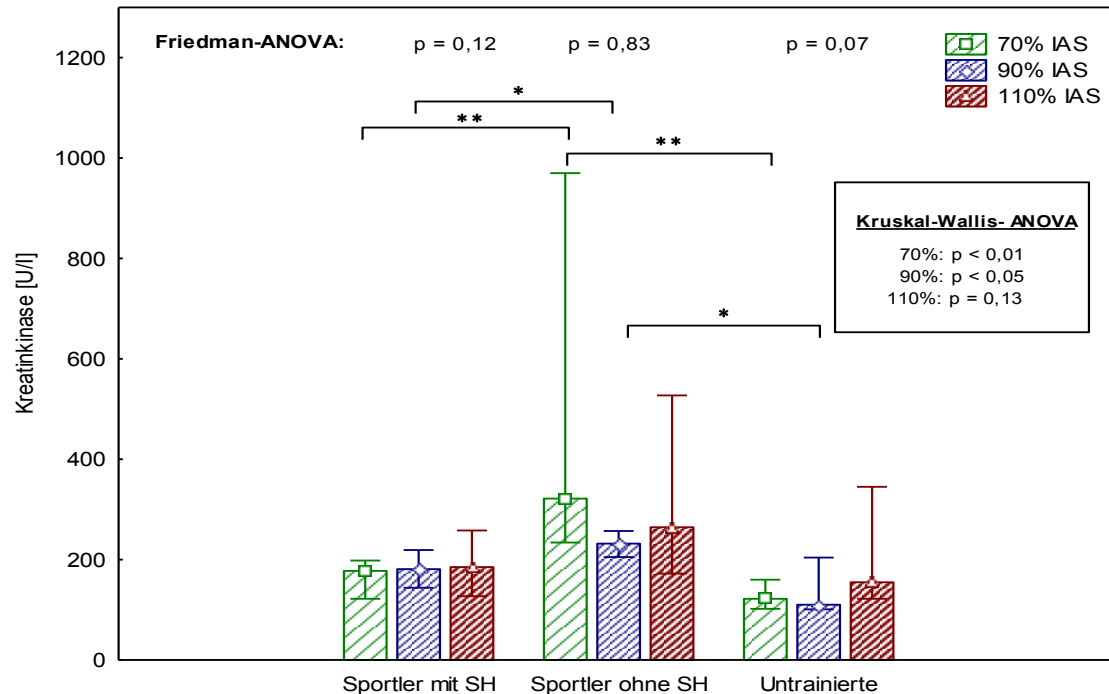


Abbildung 32: Mediane CK-Konzentrationen mit oberer und unterer Quartile am Ende der Belastung von 70%, 90%, 110% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Trotz an der IAS gemessenen geringsten Belastung mit 70% IAS finden sich bei den Sportlern ohne Sportherz die höchsten CK-Konzentrationen, gefolgt von der Konzentration bei 110% IAS und 90% IAS (70% IAS: 322 U/l (226 – 1045), 90%: IAS 232 U/l (204 – 310) und 110% IAS: 265 U/l (171 – 636)) (Abbildung 32). Bei den Sportlern mit Sportherz finden sich im Vergleich zu den Sportlern ohne Sportherz geringere Konzentrationen, die trotz zunehmender Belastung nur einen geringen Anstieg aufweisen (178 U/l (116-213), 181 U/l (133 – 244), 185 U/l (124 – 265)). Am Ende aller Belastungsstufen zeigen die Untrainierten die geringsten CK-Konzentrationen. Wie bei den Sportlern ohne Sportherz finden sich die geringsten Konzentrationen bei 90% IAS (110 U/l (100 – 221)) gefolgt von denen bei 70% IAS (122 U/l (98 – 223)) und 110% IAS (155 U/l (117 – 378)).

Mit Ausnahme der Sportler ohne Sportherz steigen mit zunehmender Belastung die CK-MB-Konzentrationen am Belastungsende, wenn auch nur gering, an (Sportler mit Sportherz: 70% IAS 10 U/l (6 – 14) , 90% IAS 11 U/l (9 – 13) , 110% IAS 12 U/l (9 – 16); Untrainierte: 70% IAS 8 U/l (6 – 10), 90% IAS 8U/l 5 – 9), 110% IAS 9 U/l (6 – 13)) (Abbildung 33).

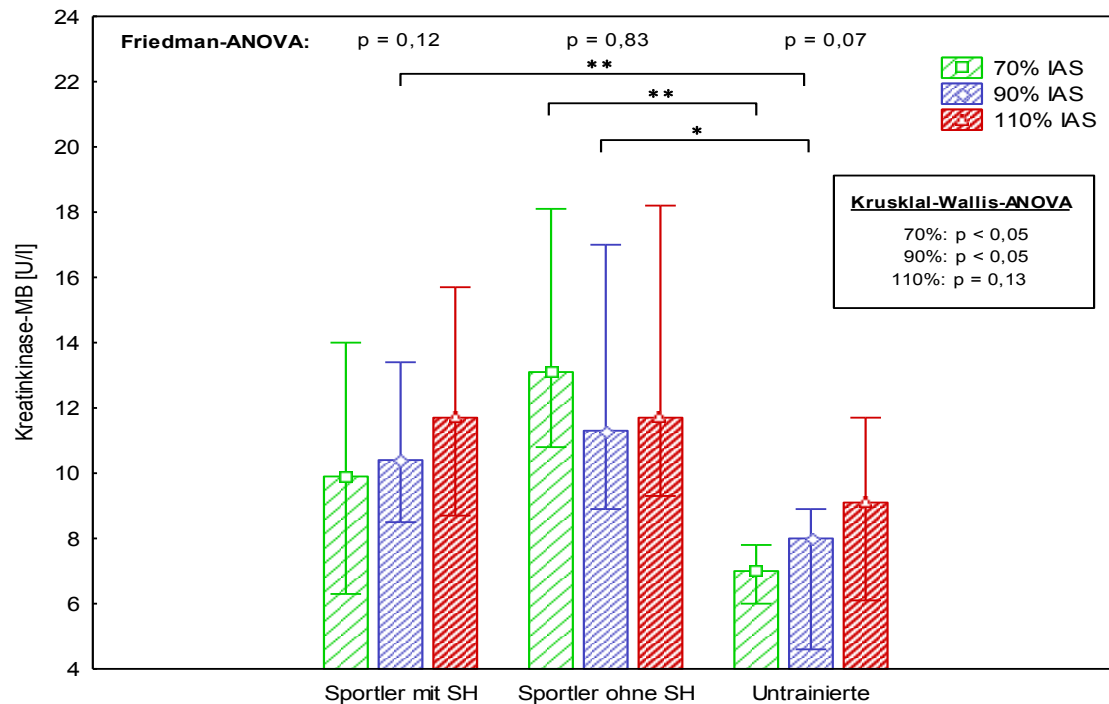


Abbildung 33: Mediane CK-MB-Konzentrationen mit oberer und unterer Quartile am Ende der Belastung von 70%, 90%, 110% IAS; *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$

Bei den Sportlern ohne Sportherz finden sich die höchsten Konzentrationen bei 70% IAS, gefolgt von 90% und 110% IAS (70% IAS: 13 U/I (11 – 19), 90% IAS: 11 U/I (9 – 21), 110% IAS: 12 U/I (9 – 19)).

In den Untersuchungsgruppen können zwischen den CK- und den CK-MB-Konzentrationen am Ende der unterschiedlichen Intensitäten keine signifikanten Unterschiede gemessen werden. Hingegen unterscheiden sich die einzelnen Untersuchungsgruppen in den bei 70% IAS bzw. 90% IAS gemessenen CK-Konzentrationen sehr signifikant bzw. signifikant (70% IAS $p < 0,01$ bzw. 90% IAS $p < 0,05$) und in den CK-MB-Konzentrationen jeweils signifikant ($p < 0,05$). Post hoc sind die CK-Unterschiede zwischen beiden Sportlergruppen, sowie zwischen den Sportlern ohne Sportherz und den Untrainierten, bei 70% IAS sehr signifikant und bei 90% der IAS signifikant (70% IAS $p < 0,01$ und 90% IAS $p < 0,05$). Bei 70% IAS sind die Unterschiede zwischen den CK-MB-Konzentrationen der Untrainierten und den Sportlern ohne Sportherz, ebenso wie die Unterschiede der Untrainierten und den Sportlern mit Sportherz bei 90% IAS, sehr signifikant ($p < 0,01$). Signifikant stellen sich die Unterschiede zwischen den Sportlern ohne Sportherz und den Untrainierten bei 90% IAS dar ($p < 0,05$).

IV.III.II. Konzentrationen oberhalb des Grenzwertes

Nur bei fünf Probanden, einem Probanden aus der Gruppe der Sportler mit Sporthertz (Proband Nr. 6) und vier aus der Gruppe der Untrainierten (Proband Nr. 22, 26, 28, 29), können zu jedem Messpunkt eine Kreatinkinase-Konzentration unterhalb der URL gemessen werden. Die höchste CK-Konzentration kann bei einem Untrainierten (Proband 21) nach 24 h Belastungspause bei 90% IAS mit 6804 U/I bestimmt werden. Die Ruhekonzentration beträgt bei diesem Probanden 86 U/I, steigt während der Belastung und unmittelbar am Belastungsende nur minimal an (94 U/I 30 min Belastung, 101 U/I am Belastungsende) und zeigt dann einen sprunghaften Anstieg auf 503 U/I nach einer Stunde und 3315 U/I drei Stunden nach Belastung. Die Bestimmungen bei 70% und 90% IAS liegen bei diesem Probanden bis auf eine Messung von 178 U/I nach 24 Stunden Belastungspause bei 70% IAS, alle unterhalb der URL. Hinsichtlich des Verlaufs ergibt sich jedoch im Gesamten kein einheitliches Muster. Es gibt sowohl Probanden, deren Kreatinkinase-Konzentrationen bis zur letzten Messung kontinuierlich ansteigen, als auch Probanden deren Konzentrationen bei der letzten Messung unterhalb der Ruhekonzentration liegen.

Hingegen finden sich bzgl. der CK-MB nur bei sechs Probanden Konzentrationen oberhalb des Referenzwertes von 28 U/I. Hierbei handelt es sich um zwei Untrainierte (Proband Nr. 21, 24), einen Sportler mit Sporthertz (Proband Nr. 7) und in drei Fällen um Sportler ohne Sporthertz (Proband Nr. 11, 16, 18). Bis auf einen Probanden (Proband Nr. 18), der sowohl unter 90% als auch unter 70% der IAS eine Erhöhung aufweist, finden sich bei den übrigen Teilnehmern der Studie Erhöhungen nur unter 90% der IAS. Die CK-MB-Konzentrationen steigen hierbei zum Großteil von der ersten Messung bis zur letzten Messung bei 24 Stunden nach Belastungsende kontinuierlich an. Die höchsten Konzentrationen finden sich bei den Untrainierten (Proband 21: Ruhe 8 U/I, 24 h post 173 U/I, Proband 24: Ruhe 9 U/I, 24 h post 93 U/I) gefolgt von einem Sportler ohne Sporthertz (Proband 11: Ruhe 12 U/I, 24 h post 67 U/I) und dem Sportler mit Sporthertz (Proband 7: Ruhe 16 U/I, 24 h post 38 U/I). Bei Proband Nr. 16 bzw. 18 liegen die Konzentrationen bei 24 Stunden Belastungspause unterhalb der Ruhekonzentrationen (Proband 16: Ruhe: 31 U/I, 24 h post 23 U/I; Proband 18: 70% IAS Ruhe: 30 U/I, 24 h post 25 U/I).

Die Ergebnisse wurden statistisch in den vorher gesehenen Daten mit einbezogen.

IV.IV. Echokardiographische Messungen

IV.IV.I. Systolische Funktion

Bezüglich der systolischen Funktion konnte bei identischen Untersuchungszeitpunkten (prä bzw. post) weder zu den verschiedenen Belastungen noch zwischen den verschiedenen Gruppen ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (Abbildung 34).

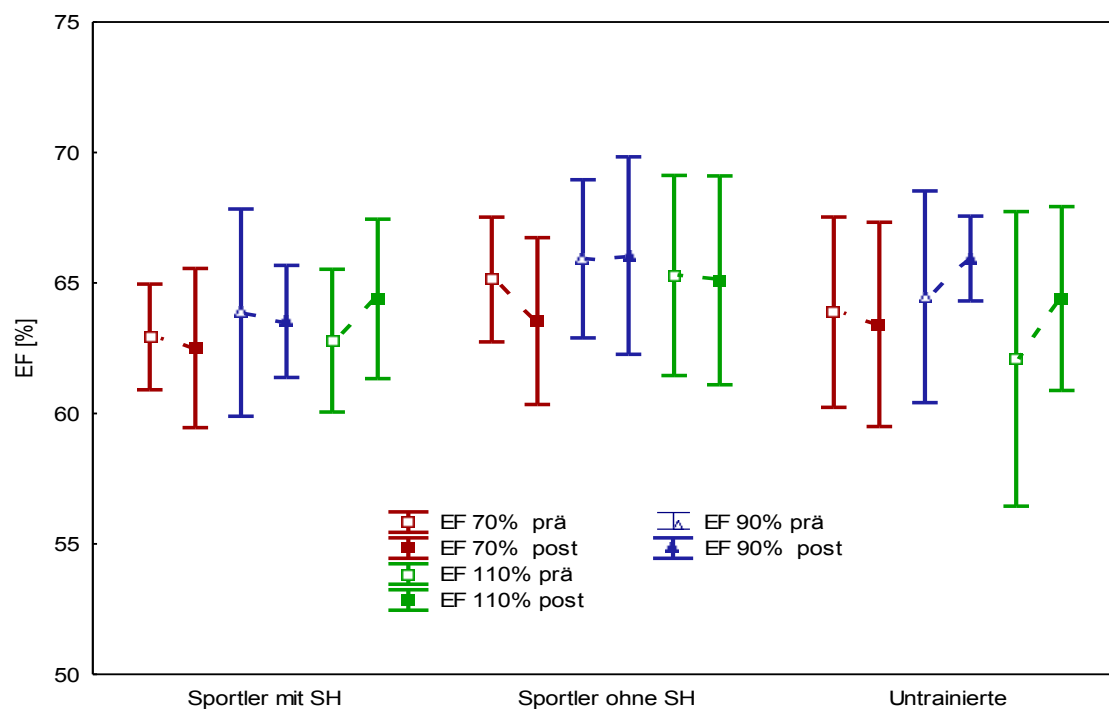


Abbildung 34: Mittelwert und Standardabweichung der EF je eine Stunde vor („prä“) und nach („post“) den Belastungen von 70%, 90% und 110% IAS

IV.IV.II. Diastolische Funktion

IV.IV.II.I. E/A-Verhältnis

Die Ergebnisse zur Beurteilung der diastolischen Funktion mittels E/A-Verhältnis sind in Tabelle 6 abgebildet. In den einzelnen Untergruppen verändert sich das Verhältnis vor der Belastung zur Kontrolle danach in allen Gruppen minimal. Trotzdem ist der Unterschied bei den Sportlern mit Sportherz bei 110 % IAS, bei Sportlern ohne Sportherz bei 90 % IAS und bei den Untrainierten zwischen allen Messungen signifikant ($p < 0,05$).

	Sportler mit Sporthertz		Sportler ohne Sporthertz		Untrainierte	
	prä	post	prä	post	prä	Post
E/A 70% IAS	1,8 (1,5 – 2,1)	1,6 (1,4 – 1,7)	1,6 (1,4 – 1,7)	1,5 (1,4 – 1,9)	1,5 (1,4 – 1,8)	1,3 (1,2 – 1,5)
E/A 90% IAS	2,1 (1,7 – 2,1)	1,8 (1,5 – 2,1)	1,6 (1,4 – 1,9)	1,3 (1,2 – 1,5)	1,6 (1,4 – 1,7)	1,3 (1,3 – 1,4)
E/A 110% IAS	1,9 (1,5 – 2,2)	1,6 (1,4 – 1,8)	1,6 (1,4 – 1,8)	1,4 (1,3 – 1,5)	1,4 (1,4 – 1,7)	1,3 (1,2 – 1,5)

Tabelle 6: Mediane E/A-Verhältnisse mit oberer und unterer Quartile je eine Stunde vor („prä“) und nach („post“) bei den Belastungen von 70%, 90% und 110% IAS

Obwohl sich die Kontrollmessungen mit zunehmender Intensität in und zwischen den Untersuchungsgruppen ebenfalls nur gering bzw. nicht verändern, finden sich bei den Sportlern ohne Sporthertz signifikante Unterschiede in den Verhältnissen nach Belastung ($p < 0,05$). Signifikanz besteht zwischen den Messungen bei 70% IAS und 90% IAS, sowie zwischen 90% IAS und 110% ($p < 0,05$). Unterschiede in der diastolischen Funktion finden sich zwischen den einzelnen Gruppen in den Messungen nach Belastung bei 70% IAS und 90% IAS ($p < 0,05$). Die Sportler ohne Sporthertz unterscheiden sich bei 90% IAS von den Sportlern mit Sporthertz, ebenso wie von den Untrainierten bei 70% IAS signifikant ($p < 0,05$). Die Unterschiede zwischen den Sportlern mit Sporthertz und den Untrainierten ist nach der Belastung von 70% IAS, ebenso wie nach der Belastung von 90% der IAS, signifikant ($p < 0,05$).

IV.IV.II.II. Isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT)

Bei sämtlichen Belastungsintensitäten zeigen beide Sportlergruppen keinen signifikanten Unterschied zwischen der echokardiographischen IVRT-Messung vor und nach Belastung (Abbildung 35). Zwischen den Sportlergruppen findet sich jedoch ein signifikanter Unterschied in der IVRT nach Belastung unter 110% IAS (Sportler mit Sporthertz: 67 ± 11 ms; Sportler ohne Sporthertz 54 ± 8 ms) ($p < 0,05$).

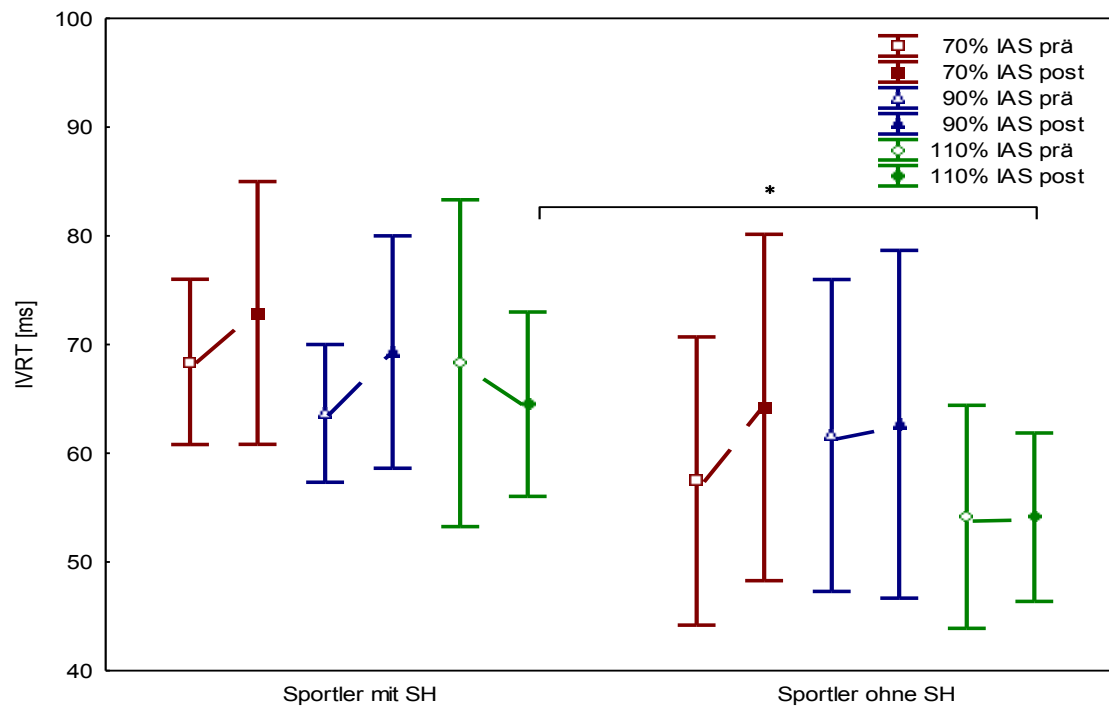


Abbildung 35: Mittelwert und Standardabweichung der IVRT je eine Stunde vor („prä“) und nach („post“) den Belastungen von 70%, 90% und 110% IAS; *: $p < 0,05$

IV.IV.III. Herzfrequenzen

	Sportler mit Sporthertz		Sportler ohne Sporthertz		Untrainierte	
	prä	post	prä	post	prä	post
Hf 70% IAS [/min]	53 ± 5	58 ± 7	63 ± 11	61 ± 5	67 ± 13	80 ± 13
Hf 90% IAS [/min]	54 ± 4	62 ± 10	61 ± 7	73 ± 9	70 ± 19	86 ± 16
Hf 110% IAS [/min]	55 ± 3	63 ± 11	62 ± 10	68 ± 13	70 ± 13	80 ± 15

Tabelle 7: Mittelwert und Standardabweichung der Herzfrequenzen je eine Stunde vor („prä“) und nach („post“) den Belastungen von 70%, 90% und 110% IAS

In Tabelle 7 sind die mittleren Herzfrequenzen samt Standardabweichungen bei den einzelnen Belastungen im Rahmen der echokardiographischen Untersuchungen abgebildet. Bei den Sportlern mit Sporthertz sind die Veränderungen bei der Belastung mit 70% der IAS sehr ($p < 0,01$), bei den übrigen Belastungen, ebenfalls wie bei den Sportlern ohne Sporthertz bei 90% der IAS, signifikant ($p < 0,05$). Sehr signifikant stellen

sich die Unterschiede der Untrainierten bei 70% und 90% der IAS dar ($p < 0,01$). Der Unterschied bei 110% ist signifikant ($p < 0,05$).

Zusätzlich zu dem sehr signifikanten Unterschied zwischen den Herzfrequenzen der Untrainierten und den Sportlern ohne Sporthertz nach der Belastung bei 70% der IAS ($p < 0,01$), sind die Herzfrequenzen zwischen den Untrainierten und den Sportlern mit Sporthertz nach der Belastung mit 70% bzw. 90% der IAS sehr ($p < 0,01$) und bei 110% der IAS signifikant ($p < 0,05$) verschieden. Einen statistisch signifikanten Unterschied der Herzfrequenzen in der echokardiographischen Kontrolle nach Belastung lassen sich zwischen den Sportlern mit und ohne Sporthertz nur bei 90% der IAS nachweisen ($p < 0,05$).

IV.IV.IV. Pathologische Befunde

Bei sämtlichen echokardiographischen Untersuchungen konnte weder für die systolische noch für die diastolische Funktion ein pathologisches Messergebnis erhoben werden.

IV.V. Zusammenhänge der belastungsinduzierten Anstiege der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT

Die Zusammenhänge der belastungsinduzierten Anstiege der Zielparameter untereinander, zu den in der Eingangsuntersuchung erhobenen Parametern bzw. zu den bei den einzelnen Belastungen erhobenen leistungsphysiologischen Parametern und echokardiographischen Befunden, werden im Folgenden untersucht. Da die höchsten Anstiege beim hs-cTnT erst drei Stunden nach Belastung zu bestimmen sind, werden hier die Konzentrationsänderung zwischen Ruhe und drei Stunden Belastungspause, bei allen übrigen Parametern zwischen Ruhe und Belastungsende bzw. -abbruch, betrachtet.

IV.V.I. Zusammenhänge zwischen den in der Eingangsuntersuchung erhobenen Befunden und den Anstiegen der kardialen Marker

Die Zusammenhänge zwischen den anthropometrischen bzw. leistungsphysiologischen Daten der Eingangsuntersuchung und den Anstiegen der kardialen Marker zu den unterschiedlichen Belastungsintensitäten sind in den Tabellen 8 und 9 abgebildet.

	Alter [J]	Gewicht [kg]	IAS [W]	VO _{2max} [ml/min/kg]	HV [ml/kg]
Δ BNP 70% IAS [ng/l]	p = 0,40 R = 0,16	p = 0,89 R = 0,03	p < 0,01 R = 0,48	p < 0,05 R = 0,46	p = 0,28 R = 0,21
Δ BNP 90% IAS [ng/l]	p = 0,66 R = 0,08	p = 0,71 R = 0,07	p = 0,44 R = 0,15	p = 0,46 R = 0,14	p = 0,46 R = 0,14
Δ BNP 110% IAS [ng/l]	p = 0,59 R = 0,10	p = 0,69 R = 0,08	p = 0,31 R = 0,20	p = 0,21 R = 0,24	p = 0,58 R = 0,11
Δ NT-proBNP 70% IAS [pg/ml]	p = 0,71 R = - 0,07	p = 0,42 R = - 0,16	p = 0,07 R = 0,34	p = 0,10 R = 0,31	p = 0,15 R = 0,27
Δ NT-proBNP 90% IAS [pg/ml]	p = 0,142 R = 0,28	p = 0,27 R = 0,21	p < 0,01 R = 0,50	p < 0,05 R = 0,43	p = 0,42 R = 0,16
Δ NT-proBNP 110% IAS [pg/ml]	p = 0,61 R = - 0,10	p = 0,50 R = - 0,13	p = 0,35 R = 0,18	p = 0,96 R = - 0,01	p = 0,15 R = 0,27

Tabelle 8: Zusammenhänge zwischen in der Eingangsuntersuchung erhobenen Befunden und den BNP- bzw. NT-proBNP-Anstiegen bei 70% IAS, 90% IAS und 110% IAS; HV: Herzvolumen, p: Signifikanzwert, R: Spearman'scher Korrelationskoeffizient

	Alter [J]	Gewicht [kg]	IAS [W]	VO _{2max} [ml/min/kg]	HV [ml/kg]
Δ cTnI 70% IAS [μ g/l]	p = 0,38 R = 0,17	p = 0,34 R = 0,18	p = 0,38 R = - 0,17	p = 0,36 R = - 0,18	p < 0,05 R = - 0,41
Δ cTnI 90% IAS [μ g/l]	p = 0,36 R = - 0,18	p = 0,98 R = - 0,01	p = 0,12 R = 0,30	p < 0,05 R = 0,44	p = 0,37 R = 0,17
Δ cTnI 110% IAS [μ g/l]	p = 0,41 R = - 0,16	p = 0,13 R = 0,29	p = 0,53 R = - 0,12	p = 0,82 R = - 0,04	p = 0,06 R = - 0,36
Δ hs-cTnT 70% IAS [pg/ml]	p = 0,56 R = 0,11	p = 0,15 R = - 0,27	p < 0,05 R = 0,37	p = 0,12 R = 0,30	p < 0,05 R = 0,40
Δ hs-cTnT 90% IAS [pg/ml]	p = 0,16 R = - 0,27	p = 0,29 R = - 0,20	p = 0,26 R = 0,22	p = 0,46 R = 0,14	p = 0,36 R = 0,17
Δ hs-cTnT 110% IAS [pg/ml]	p = 0,24 R = - 0,23	p = 0,36 R = - 0,18	p = 0,48 R = - 0,14	p = 0,13 R = - 0,29	p = 0,93 R = 0,02

Tabelle 9: Zusammenhänge zwischen in der Eingangsuntersuchung erhobenen Befunden und den cTnI- bzw. hs-cTnT-Anstiegen bei 70% IAS, 90% IAS und 110% IAS; HV: Herzvolumen, p: Signifikanzwert, R: Spearman'scher Korrelationskoeffizient

IV.V.II. Zusammenhänge zwischen den leistungsphysiologischen Parametern und den Konzentrationsänderungen der kardialer Marker

Die belastungsinduzierten Anstiege der kardialen Marker wurden hier mit der Herzfrequenz, dem Herzzeitvolumen und der Laktatkonzentration jeweils am Belastungsende, sowie deren Anstiege zwischen Ruhe und Belastungsende auf Zusammenhänge hin untersucht. Bei 110% IAS wird zudem noch die Zeit bis zum Belastungsabbruch auf mögliche Zusammenhänge hin überprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Moderat und sehr signifikant ist der Zusammenhang in der Gesamtstudienpopulation zwischen belastungsinduziertem BNP-Anstieg und Herzzeitvolumen am Ende (R = 0,59, p < 0,01) und Herzzeitvolumen-Anstieg (R = 0,58, p < 0,01) bei 70% der IAS (Tabelle 10; Abbildung 36, 37). Einen Zusammenhang zwischen der Belastungsdauer bei höchster Belastungsintensität und dem Konzentrationsanstieg konnte in dieser Studie nur für das hs-cTnT nachgewiesen werden (R = 0,57, p < 0,01) (Tabelle 10, Abbildung 38).

	Hf _{end} [1/min]	ΔHf [1/min]	HZV _{end} [l/min]	ΔHZV [l/min]	Laktat _{end} [mmol/l]	ΔLaktat [mmol/l]	t _{Abbruch} [min]
ΔBNP 70% IAS [ng/l]	p < 0,05 R = 0,46	p < 0,05 R = 0,45	p < 0,01 R = 0,59	p < 0,01 R = 0,58	p = 0,17 R = 0,26	p = 0,67 R = - 0,01	
ΔBNP 90% IAS [ng/l]	p = 0,89 R = - 0,03	p = 0,98 R = - 0,01	p = 0,10 R = 0,32	p = 0,09 R = 0,33	p = 0,18 R = 0,26	p = 0,24 R = 0,23	
ΔBNP 110% IAS [ng/l]	p = 0,53 R = - 0,12	p = 0,73 R = - 0,07	p = 0,24 R = 0,23	p = 0,21 R = 0,24	p = 0,31 R = 0,20	p = 0,39 R = 0,17	p = 0,34 R = - 0,18
ΔNT-proBNP 70% [pg/ml]	p < 0,01 R = 0,56	p = 0,12 R = 0,30	p < 0,05 R = 0,40	p < 0,05 R = 0,39	p = 0,92 R = 0,02	p = 0,21 R = - 0,24	
ΔNT-proBNP 90% IAS [pg/ml]	p = 0,44 R = 0,16	p = 0,08 R = 0,35	p < 0,01 R = 0,51	p < 0,01 R = 0,50	p = 0,54 R = 0,12	p = 0,70 R = 0,08	
ΔNT-proBNP 110% IAS [pg/ml]	p = 0,65 R = 0,09	p = 0,06 R = 0,36	p = 0,40 R = 0,16	p = 0,40 R = 0,16	p = 0,91 R = 0,02	p = 0,91 R = - 0,23	p = 0,26 R = 0,22
ΔcTnI 70% IAS [μg/l]	p = 0,47 R = 0,14	p = 0,96 R = 0,01	p = 0,12 R = - 0,29	p = 0,08 R = - 0,33	p = 0,10 R = 0,31	p = 0,12 R = 0,30	
ΔcTnI 90% IAS [μg/l]	p = 0,51 R = 0,13	p = 0,22 R = 0,25	p = 0,32 R = 0,30	p = 0,34 R = 0,19	p = 0,28 R = - 0,21	p = 0,32 R = - 0,19	
ΔcTnI 110% IAS [μg/l]	p = 0,96 R = - 0,01	p = 0,75 R = - 0,06	p = 0,33 R = - 0,19	p = 0,26 R = - 0,22	p = 0,70 R = - 0,08	p = 0,77 R = - 0,06	p = 0,52 R = - 0,12
Δhs-cTnT 70% IAS [pg/ml]	p = 0,36 R = 0,18	p = 0,96 R = - 0,01	p = 0,17 R = 0,26	p = 0,13 R = 0,29	p = 0,79 R = - 0,05	p = 0,16 R = - 0,27	
Δhs-cTnT 90% IAS [pg/ml]	p < 0,05 R = 0,44	p = 0,06 R = 0,37	p < 0,05 R = 0,45	p < 0,05 R = 0,46	p = 0,27 R = - 0,22	p = 0,38 R = - 0,18	
Δhs-cTnT 110% IAS [pg/ml]	p = 0,96 R = - 0,01	p = 0,79 R = - 0,05	p = 0,95 R = - 0,05	p = 0,84 R = - 0,04	p = 0,26 R = - 0,22	p = 0,31 R = - 0,19	p < 0,01 R = 0,57

Tabelle 10: Zusammenhänge zwischen den Anstiegen der kardialen Marker und der Herzfrequenz zum Belastungsende, dem Herzfrequenzanstieg, dem Herzzeitvolumen am Belastungsende, dem Herzzeitvolumenanstieg, der Laktatkonzentration am Belastungsende, dem Laktatanstieg bei 70%, 90% und 110% der IAS bzw. Zusammenhang zwischen dem Anstieg der kardialen Marker und der Abbruchzeit bei 110% IAS; p: Signifikanzwert, R: Spearman'scher Korrelationskoeffizient, t_{Abbruch}: Abbruchzeit

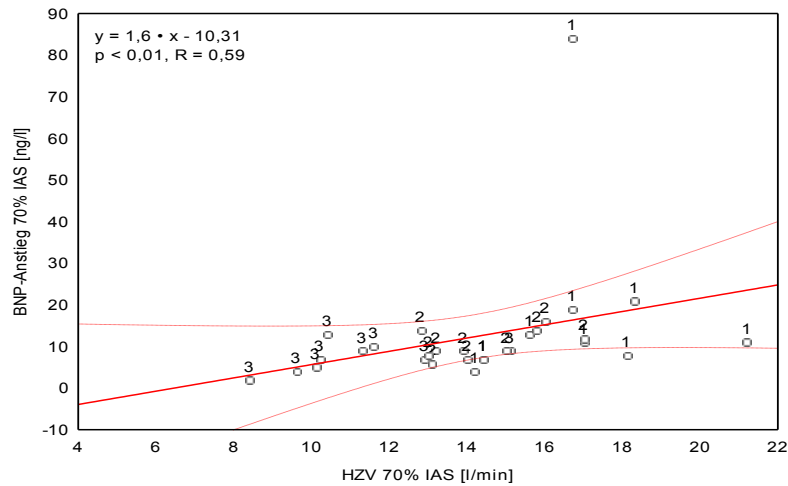


Abbildung 36: Zusammenhang zwischen BNP-Anstieg und HZV am Ende der Belastung bei 70% IAS; Gruppe 1: Sportler mit Sportherz, Gruppe 2: Sportler ohne Sportherz, Gruppe 3: Untrainierte; Spearman'sche Korrelationsanalyse mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls und der Korrelationsgerade

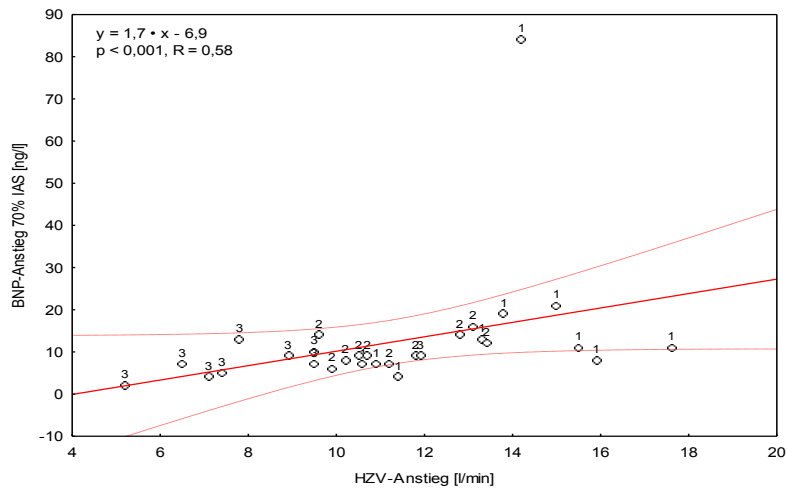


Abbildung 37: Zusammenhang zwischen BNP-Anstieg und HZV-Anstieg bei 70% IAS; Gruppe 1: Sportler mit Sportherz, Gruppe 2: Sportler ohne Sportherz, Gruppe 3: Untrainierte; Spearman'sche Korrelationsanalyse mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls und der Korrelationsgerade

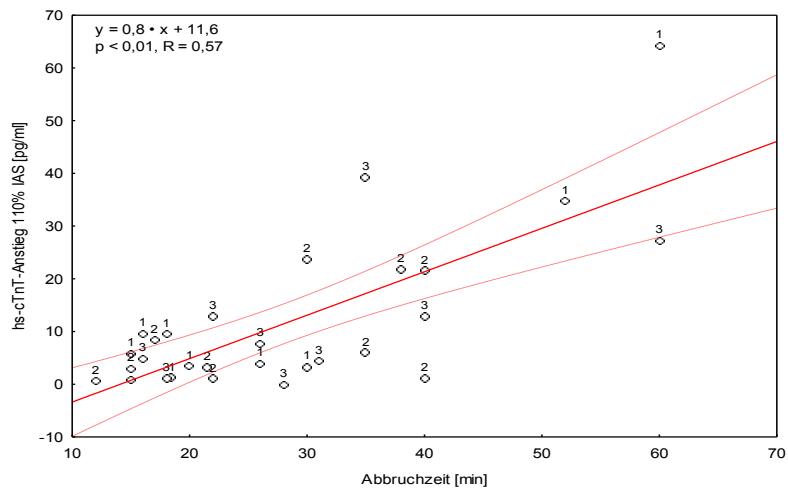


Abbildung 38: Zusammenhang zwischen hs-cTnT-Anstieg und Abbruchzeit bei 110% IAS; Gruppe 1: Sportler mit Sportherz, Gruppe 2: Sportler ohne Sportherz, Gruppe 3: Untrainierte; Spearman'sche Korrelationsanalyse mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls und der Korrelationsgerade

IV.V.III. Zusammenhänge zwischen den Anstiegen der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT

Bei der Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den Anstiegen der kardialen Marker bestand bei 70% der IAS für NT-proBNP in der Gesamtpopulation ein moderater und sehr signifikanter Zusammenhang mit dem hs-cTnT ($R = 0,50$, $p < 0,01$). Eine Tendenz zeigte sich bei 70% der IAS zudem für den BNP- und NT-proBNP-Anstieg ($R = 0,37$, $p = 0,05$), wohingegen sich der Zusammenhang bei 90% der IAS moderat und sehr signifikant darstellte ($R = 0,53$, $p < 0,01$). Bei der Belastung mit 110% der IAS konnte unter den Anstiegen der kardialen Marker kein Zusammenhang festgestellt werden.

Die Überprüfung der Zusammenhänge der Ruhekonzentration und den Anstiegen zeigte für BNP bei 70% der IAS einen moderaten und höchst signifikanten Zusammenhang ($R = 0,73$, $p < 0,001$). Neben dem schwachen und signifikanten Zusammenhang zwischen den NT-proBNP-Ruhekonzentrationen und den NT-proBNP-Anstiegen bei 90% der IAS konnte zusätzlich bei 110% ein moderater und höchst signifikanter Zusammenhang ($R = 0,74$, $p < 0,001$) nachgewiesen werden.

Zwischen den hs-cTnT-Ruhekonzentration und hs-cTnT-Anstiege bestand bei keiner Belastungsintensität ein Zusammenhang. Auf eine Überprüfung der Zusammenhänge bei cTnI wurde aufgrund der fehlenden Anstiege verzichtet.

IV.V.IV. Zusammenhänge zwischen den muskuloskelettalen Nekroseparametern CK bzw. CK-MB und den myokardialen Nekroseparametern cTnI und hs-cTnT

Bei der Überprüfung der Zusammenhänge zwischen den muskuloskelettalen Nekroseparametern CK bzw. CK-MB und den myokardialen Nekroseparametern cTnI und hs-cTnT fand sich nur bei der Belastung mit 70% der IAS zwischen den hs-cTnT- und CK-MB-Konzentrationen am Belastungsende ein schwacher und signifikanter Zusammenhang ($R = 0,37$, $p < 0,05$).

IV.V.V. Zusammenhänge zwischen den echokardiographischen Befunden und den Konzentrationsänderungen der kardialer Marker

Einen Zusammenhang zwischen den Herzfrequenzen in der echokardiographischen Kontrolle nach Belastung und der systolischen Funktion konnte im Gegensatz zur diastolischen Funktion nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse für die diastolische Funktion sind in Tabelle 11 abgebildet.

	Hf 70% IAS post [/min]	Hf 90% IAS post [/min]	Hf 110% IAS post [/min]
E/A 70% post	p < 0,01 R = - 0,58		
E/A 90% post		p < 0,05 R = - 0,42	
E/A 110% post			p < 0,001 R = - 0,64

Tabelle 11: Zusammenhänge zwischen den Herzfrequenzen im Rahmen der echokardiographischen Kontrolle nach Belastung und der diastolischen Funktion bei 70%, 90% und 110% der IAS; p: Signifikanzwert, R: Spearman'scher Korrelationskoeffizient

Die Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges zwischen den echokardiographisch erhobenen systolischen Befunden (EF) und den Troponin-Anstiegen blieb, ebenso wie die Überprüfung eines Zusammenhanges zwischen den diastolischen Befunden (E/A, IVRT) und den natriuretischen Peptiden, ohne Ergebnis.

V. Diskussion

V.I. Kardiale Marker

V.I.I. Natriuretische Peptide

V.I.I.I. Natriuretische Peptide und Belastung

Bis auf einige wenige Autoren, welche einen myokardialen Zellschaden als Ursache für die Anstiege der natriuretischen Peptide sahen (Ohba et al. 2001, Pagourelas et al. 2010), wird vom Großteil eine erhöhte myokardiale Wandspannung bzw. -dehnung als Hauptursache angenommen (Neumayr et al. 2005, Middleton et al. 2006, Lippi et al. 2008, Scharhag et al. 2008 a), Serrano-Ostáriz et al. 2011, Tian et al. 2012). Neben der inneren Druckbelastung des Ventrikels gehen nach dem Laplace-Gesetz der Radius des Ventrikels sowie dessen Wanddicke in die Berechnung der myokardialen Wandspannung mit ein. In der Diastole wird die Wandspannung über den venösen Rückstrom, das Füllungsvolumen und die Füllungsdrücke bestimmt, wobei gerade bei zunehmender Volumenbelastung der linksventrikuläre enddiastolische Druck ansteigt. In der Systole spiegelt die Wandspannung vor allem die arterielle Druckbelastung wider. Diese wird vom peripheren Widerstand bestimmt, gegen den das Schlagvolumen ausgeworfen werden muss und welcher mit zunehmendem Herzzeitvolumen proportional ansteigt (Bolte et al. 1980, Tanaka et al. 1995, Erdmann et al. 2000). Eine modifizierte Formel des Laplace-Gesetzes ist in Abbildung 39 dargestellt.

$$K = \frac{P \times r}{2 \times d}$$

Abbildung 39: Modifiziertes Laplace Gesetz; K: myokardiale Wandspannung, P: Blutdruck bzw. linksventrikulärer diastolischer Druck, r: LV-Radius, d: Kammerwanddicke

Da mit zunehmender Belastungsintensität eine Zunahme des Herzzeitvolumens und folglich auch eine Zunahme der myokardialen Wandspannung anzunehmen ist, müssten mit zunehmender Intensität auch zunehmende BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentrationen gemessen werden. In der vorliegenden Arbeit konnte der Annahme entsprechend spirometrisch mit zunehmender Belastungsintensität ein ansteigendes Herzzeit-

volumen bestimmt werden (Tabelle 5). Darüberhinaus wurden auch mit steigender Belastungsintensität laborchemisch zunehmende BNP-Anstiege gemessen (Abbildung 17). Die NT-proBNP-Anstiege blieben mit zunehmender Belastungsintensität annähernd gleich (Abbildung 21). Somit konnte erstmals die Vermutung von Banfi bestätigt werden, dass die Belastungsintensität einen Einfluss auf den Anstieg von BNP hat (Banfi et al. 2008). Für NT-proBNP decken sich die Ergebnisse mit denen von Legaz-Arrese et al. und Serrano-Ostáriz et al., die unter standardisierten Bedingungen ebenfalls, im Gegensatz zur Belastungsdauer, keinen Einfluss der Belastungsintensität auf die NT-proBNP-Anstiege nachweisen konnten (Legaz-Arrese et al. 2011, Serrano-Ostáriz et al. 2011). Bei den übrigen Studien, die das Verhalten der natriuretischen Peptide BNP und NT-pro-BNP bei Sportlern nach Ausdauerbelastungen untersuchten, handelt es sich, wie bei den Untersuchungen über das Verhalten von cTnI bzw. cTnT, um Feldstudien. Da man die Untersuchungen z.T. auch an Ultraausdauerwettkämpfen bzw. mehrtägigen Wettkämpfen durchführte, wurde dort die Belastungsdauer als ein Faktor für die Anstiege angenommen (Ohba et al. 2001, König et al. 2003, Scharhag et al. 2005, Middleton et al. 2006, Neilan et al. 2006, Saenz et al. 2006, Bartzeliotou et al. 2007, Serrano-Ostáriz et al. 2009, Banfi et al. 2010, Scherr et al. 2011, Aagaard et al. 2012, La Gerche 2012, Klapcińska et al. 2013, Serrano-Ostáriz et al. 2013, Baker et al. 2014, Kim et al. 2014, Salvagno et al. 2014). Diese Annahme wird durch eine zeitabhängige erhöhte Expression in überdehnten Myozyten in vitro bestätigt (Wiese et al. 2000).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie, mit im Vergleich zu NT-proBNP höheren BNP-Anstiegen (Abbildung 17 und 21), konnte Frassl et al. unmittelbar nach einem Halbmarathon bzw. bei Leers et al. nach einem Marathon signifikant erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen bei nahezu gleichbleibenden BNP-Konzentrationen nachweisen (Leers et al. 2006, Frassl et al. 2008). Der Grund hierfür könnte in der unterschiedlichen Belastungsdauer der beiden Studien liegen. Aufgrund der äquimolaren Sekretion von BNP und NT-proBNP und der im Vergleich zu BNP höheren Halbwertszeit von NT-proBNP (BNP: 13 – 20 min, NT-proBNP: 25 – 120 min) würde man in der vorliegenden Arbeit einen im Vergleich zu BNP höheren Anstieg von NT-proBNP erwarten (Maier et al. 2001, Lippi et al. 2008, Palmer et al. 2009, Banfi et al. 2010, Kim et al. 2011, Goetze et al. 2012). Da die Elimination von NT-proBNP überwiegend renal erfolgt, könnte durch die beobachtete Zunahme des Herzzeitvolumens und der damit verbundenen Zunahme der renalen Durchblutung, NT-proBNP

vermehrt eliminiert werden (Palmer et al. 2009). Im Gegensatz dazu könnte bei Frassl et al. eine reduzierte renale Elimination vorliegen, da mit zunehmender Belastungsdauer Einschränkungen der renalen Funktion nachgewiesen wurden (Fabbian et al. 2012, Scheer et al. 2011, Tian et al. 2012, Hewing et al. 2015). Der hier beobachtete Anstieg von BNP mag durch eine mögliche Sättigung der Neutralen Endopetidase 24.11 (NEP 24.11) bzw. des NPR-C-Rezeptors bedingt sein, welche für den Abbau von BNP verantwortlich sind (Goetze et al. 2004). Möglicherweise reicht die hier gewählte Belastungsdauer im Gegensatz zu Frassl et al. bzw. Leers et al. nicht aus, um durch die unter Belastung erhöhten Glukokortikoidkonzentrationen eine Upregulation der NEP 24.11 zu induzieren (Luger et al. 1987, Graf et al. 1998, Huang et al. 2002).

Welche Bedeutung dem Anstieg der natriuretischen Peptide nach Belastung zukommt, ist weiterhin unklar (Scharhag et al. 2005). Neben der klinischen Bedeutung als laborchemischen Marker einer diastolischen Dysfunktion scheint die Bedeutung der Anstiege unter Belastung vielmehr in ihrer physiologischen Wirkung, nämlich in der Regulierung des Flüssigkeitshaushaltes und der Hämodynamik, zu liegen. Durch eine forcierte Diurese und Natriurese greift BNP in den Flüssigkeitshaushalt und durch Hemmung des Renin-/Angiotensin-Systems bzw. durch Relaxation von glatten Muskelzellen mit darauffolgender Vor- und Nachlastsenkung in die Hämodynamik ein (Lubien et al. 2002, Suttner et al. 2004, Neumayr et al. 2005, Lippi et al. 2008). Über die Senkung der Nachlast erfolgt eine Senkung der systolischen und über eine verminderte Vorlast mit daraus resultierender Abnahme des linksventrikulären enddiastolischen Druckes eine Senkung der diastolischen Wandspannung (Bolte et al. 1980, Choong et al. 1987, Huppelsberg et al. 2005).

Einige Arbeiten konnten jedoch den Effekt von BNP hinsichtlich einer forcierten Natriurese unter Belastung bei unveränderter Natrium-Konzentration nach der Belastung nicht bestätigen (Neilan et al. 2006, Saenz et al. 2006, Banfi et al. 2010). Hier muss man jedoch den Sachverhalt berücksichtigen, dass durch die Zufuhr von Elektrolytgetränken während des Wettkampfes das Ergebnis sehr wahrscheinlich verfälscht wurde (Vidotto et al. 2005).

Neben den oben bereits erwähnten Eigenschaften konnten in tierexperimentellen Untersuchungen wachstumsregulierende, antiproliferative und zytoprotektive Eigenschaften aufgezeigt werden. Über eine Hemmung der Gen-Expression für die

Aldosteron-Synthetase wirkt BNP einer Hypertrophie von kultivierten Kardiomyozyten entgegen (Ito et al. 2003). Darüberhinaus wirkt BNP als lokaler parakriner antifibrotischer Faktor, indem es die Angiotensin-II-induzierte Proliferation der Fibroblasten durch eine Blockierung der Endothelin-1-Gen-Expression hemmt (Fujisaki et al. 1995, Kuhn et al. 2004). Bei BNP-Knock-Out-Mäusen wurde dementsprechend auch eine multifokale Fibrose nachgewiesen (Tamura et al. 2000). Die nach Belastungen gefundenen Anstiege der natriuretischen Peptide, in Kombination mit den Ergebnissen von Fujisaki et al. und Tamura et al., könnten somit die Erklärung für die im Rahmen einer Autopsie gefundene fokale Fibrose der Papillarmuskeln eines Weltrekordhalters im Marathonlauf sein (Rowe et al. 1991, Fujisaki et al. 1995, Tamura et al. 2000). Die zytoprotektive Wirkung von BNP kommt durch eine Bindung an den NPR-A-Rezeptor mit nachfolgender Öffnung von adenosintriphosphat-sensiblen Kaliumkanälen bzw. endogener Aktivierung der NO-Synthetase zustande (D'Souza et al. 2003, Burley et al. 2007, Gorbe et al. 2010).

V.I.I.II. Natriuretische Peptide und Sporthertz

Die BNP- bzw. NT-proBNP-Sekretion wird überwiegend durch die myokardiale diastolische Wandspannung bestimmt (Vanderheyden et al. 2004, Iwanaga et al. 2006, Daniels et al. 2007). Entsprechend dem Gesetz von Laplace wirkt die beim Sporthertzen beobachtete Hypertrophie der Kammerwände der Zunahme des ventrikulären Innendurchmessers entgegen, so dass die Wandspannung bei unveränderter diastolischer Funktion nicht ansteigt (Kindermann et al. 2000). Entgegengesetzt dazu steigt die Wandspannung bei der hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie trotz unverändertem bzw. z.T. auch verringertem Innendurchmesser bei gleichzeitiger Hypertrophie der Kammerwände aufgrund der höheren Füllungsdrücke stärker an (Goodwin et al. 1993). Folglich müssten laborchemisch bei einer pathologischen Hypertrophie im Vergleich zu einer physiologischen Hypertrophie höhere BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentrationen messbar sein.

Da in der vorliegenden Arbeit zum einen kein echokardiographischer Hinweis auf eine pathologische Hypertrophieform vorliegt, und entsprechend der Arbeit von Scharhag et al. kein Unterschied zwischen den Ruhe-NT-proBNP- bzw. den Arbeiten von Yamazaki et

al. und Almeida et al. keine Unterschiede zwischen den Ruhe-BNP-Konzentrationen zwischen Sportlern mit Sportherz und einem gesunden Kontrollkollektiv vorliegen, kann hier von einer physiologischen Hypertrophie des Sportherzens ausgegangen werden (Yamazaki et al. 2000, Almeida et al. 2002, Scharhag et al. 2004). Aufgrund der vergleichbaren Ruhekonzentrationen der natriuretischen Peptide, und somit auch vergleichbarer myokardialer Wandspannung, sind bei den Sportlern mit Sportherz im Vergleich zu den Untrainierten, bei vergleichbarer Dicke der Kammerwände, jedoch signifikant höherem LVEDD, entsprechend dem Laplace-Gesetz, geringere Füllungsdrücke anzunehmen (siehe Tabelle 4).

Untermauert wird die Annahme der physiologischen Hypertrophie entsprechend den Ergebnissen von Yamazaki et al. und Godon et al. durch die nicht vorhandenen Unterschiede der absoluten Konzentrationen bzw. durch die vergleichbaren Anstiege der natriuretischen Peptide am Belastungsende zwischen den Sportlern mit Sportherz und den Untrainierten (Yamazaki et al. 2000, Godon et al. 2008). Da Yamazaki et al. keine nähere Angabe über das Belastungsprotokoll tätigt, können die hier beobachteten Anstiege auf mögliche Unterschiede in der Belastungsdauer bzw. -intensität zurückgeführt werden (Yamazaki et al. 2000).

Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP könnten somit aufgrund der geringeren Kosten, der besseren Verfügbarkeit und der einfacheren Bestimmung eine wichtige Rolle beim Screening bzw. bei der Differenzierung von pathologischen Hypertrophien spielen (Godon et al. 2008, Pagourelas et al. 2013).

V.I.II. Troponine

V.I.II.I. Troponine und Belastung

Definitionsgemäß deutet der laborchemische Nachweis von cTnI und cTnT aufgrund ihrer Sensitivität und Spezifität auf einen myokardialen Zellschaden hin, wobei der Nachweis von cTnI und cTnT noch nichts über den zu Grunde liegenden Mechanismus aussagt. Als mögliche Ursachen für die Troponinausschüttungen gelten neben einer Nekrose, z.B. bedingt durch eine Ischämie, eine Herzinsuffizienz, eine Peri- oder

Myokarditis, eine Sepsis, ein direktes Trauma, aber auch eine Apoptose, eine myokardiale Zellerneuerung sowie ein proteolytischer Troponinabbau (Inbar et al. 2009, Agewall et al. 2011, Thygesen et al. 2012). Zudem wird für die nach Ausdauerbelastungen beobachtete Troponinerhöhung eine Bildung und Abkapselung von Membranblasen bzw. eine passagere Permeabilitätserhöhung der Kardiomyozyten angenommen (George et al. 2004, Knebel et al. 2009, Legaz-Arrese et al. 2011, Tian et al. 2012).

Im Gegensatz zur Nekrose handelt es sich bei der Apoptose um einen programmierten und energieabhängigen Zelltod, wodurch funktionsfähige, aber nicht mehr benötigte Zellen der Embryogenese bzw. zeitlebens gealterte oder beschädigte Zellen, abgebaut werden (Abbate et al. 2002, Krijnen et al. 2002). Nach Aktivierung über einen Zelltod-Rezeptor bzw. durch mitochondriale Schäden freigesetzte spezifische Mitochondrienproteine (z.B. Cytochrom C) spalten sie das Zytoskelett, Myofibrill- und Zellkernproteine, was wiederum das Zellgerüst verändert und schließlich zum Zelltod führt (Saraste et al. 1999, Holly et al. 1999, Abbate et al. 2002, Zhao et al. 2002). Die laborchemisch nachweisbaren Troponinkonzentrationen können aber auch durch einen dem Zelltod entgegengesetzten Mechanismus, einer Zellerneuerung, bedingt sein, da abhängig vom Alter 0,45% bis 1% der Kardiomyozyten durch kardiale Stammzellen (hCSC), die sich sowohl in Kardiomyozyten als auch in Endothelzellen der Koronarien differenzieren können, erneuert werden (Giannoni et al. 2009, Anversa et al. 2013, Kajstura et al. 2015).

Bei der Theorie des proteolytischen Troponinabbaus kann eine erhöhte Volumenbelastung über eine gestörte Calcium-Homöostase zu einer diastolisch erhöhten Calcium-Konzentration mit Aktivierung von Calpains, nicht-lysosomalen neutralen Cystein-Proteasen, führen (Feng et al. 2001, Van der Laarse et al. 2002, Inserte et al. 2012). Hierdurch verlieren die Troponine ihre physiologische Funktion, was wiederum zu einer eingeschränkten Kontraktion und Relaxation führt. Die proteolytisch gespaltenen Troponine können schließlich die intakte Zellmembran passieren und im Blut nachgewiesen werden (Feng et al. 2001, Van der Laarse et al. 2002, Inserte et al. 2012).

Eine für die bei Ausdauerbelastungen favorisierte Theorie, die Membranblasen-Theorie nach Hickmann et al., besagt, dass an Myokardzellen im Rahmen einer passageren Hypoxie, ähnlich wie bei Leberzellen beobachtet, Ausstülpungen der Zellmembran

entstehen und nach rascher Reperfusion wieder resorbiert werden, wodurch die Zellstruktur intakt bleibt (Hickmann et al. 2010). Werden die Ausstülpungen jedoch in Form von Blasen von der Membran abgetrennt und in die Blutzirkulation abgegeben, können, im Sinne eines „on-off-Ereignisses“ und im Gegensatz zur Nekrose, über einen sehr kurzen Zeitabstand geringe Konzentrationen von Troponin laborchemisch nachgewiesen werden (Hickmann et al. 2010). Die Ausstülpungen können, eine Quervernetzung des Zytoskeletts durch Calcium vorausgesetzt, in Anwesenheit von ATP durch Kontraktion des in der Membran verankerten Zytoskeletts oder in Abwesenheit von ATP durch Zellschwellung entstehen (Diederichs et al. 1986).

Die Anzahl der unter standardisierten Bedingungen durchgeführten Untersuchungen hinsichtlich des Verhaltens der kardialen Troponine ist begrenzt (Shave et al. 2004, Scharhag et al. 2006, Middleton et al. 2008, Fu et al. 2009, Shave et al. 2010 a), Legaz-Arrese et al. 2011, Serrano-Ostáriz et al. 2011, Tian et al. 2012, Stewart et al. 2014). Shave et al. und Middleton et al. konnten trotz eines unter Laborbedingungen durchgeführten halben Ironmans bzw. Marathons nur eine Aussage über den Einfluss der Belastungsdauer auf die Troponinanstiege treffen, da durch die selbst gewählte Geschwindigkeit die Intensität nicht standardisiert wurde (Shave et al. 2004, Middleton et al. 2009, Tian et al. 2012). In einer anderen Arbeit von Shave et al. handelt es sich, ähnlich wie bei Middleton et al., Stewart et al. und Tian et al., um eine einzige standardisierte Belastungseinheit, so dass nur eine Aussage über das Verhalten bei einer Intensität X über eine Zeitdauer Y getätigt werden kann (Middleton et al. 2008, Shave et al. 2010 a), Tian et al. 2012, Stewart et al. 2014). Auch bei Scharhag et al. blieb in einer Untersuchung an Marathonläufern bzw. Marathonmountainbikern mit zwei Belastungseinheiten, bei jedoch paralleler Änderung von Dauer und Intensität, die Frage hinsichtlich des genauen Einflusses der Belastungsdauer bzw. der Belastungsintensität unbeantwortet (Scharhag et al. 2006). Serrano-Ostáriz et al. und Legaz-Arrese et al. konnten schließlich unter standardisierten Bedingungen die Belastungsintensität, Fu et al. zusätzlich die Belastungsdauer als abhängigen Faktor für die Troponinanstiege identifizieren (Fu et al. 2009, Legaz-Arrese et al. 2011, Serrano-Ostáriz et al. 2011). Im Gegensatz zu Legaz-Arrese et al. und Serrano-Ostáriz et al. wurden in der vorliegenden Studie bei identischem cTnI-Assay und identischem Entnahmezeitpunkt trotz höherer Intensitäten, jedoch kürzerer Belastungsdauer, keine Anstiege nachgewiesen (Legaz-Arrese et al. 2011, Serrano-Ostáriz et al. 2011). Für hs-cTnT wurden mit zunehmender

Intensität zunehmende Anstiege beobachtet, wobei die höchsten Anstiege nicht bei 110% der IAS, sondern bei 90% der IAS zu finden waren (Abbildung 28). Zu bedenken ist hierbei jedoch eine kürzere Belastungszeit bei 110% der IAS, bei gleichzeitigem positivem Zusammenhang zwischen hs-cTnT-Anstieg und Zeit bis zum Belastungsabbruch ($p < 0,01$, $R = 0,57$), was wiederum einen moderateren Hinweis für die Abhängigkeit der Anstiege von der Belastungsdauer darstellt.

Hinsichtlich der Freisetzungskinetik fand sich ab 90% der IAS eine Übereinstimmung entsprechend der Arbeit von Tian et al. mit den höchsten hs-cTnT Konzentrationen nach drei Stunden und darauffolgender Erholung nach 24 Stunden (Abbildung 26 und 27, Tian et al. 2012). Somit ist anzunehmen, dass bei den Arbeiten von Serrano-Ostáriz et al. und Legaz-Arrese et al. durch die Laborkontrolle nach drei Stunden zum Belastungsende hin tatsächlich die höchsten Troponin-Konzentrationen ermittelt wurden und somit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit entsprechend, die Intensität ein Faktor für die Troponinerhöhung darstellt (Legaz-Arrese et al. 2011, Serrano-Ostáriz et al. 2011). Die beobachtete Freisetzungskinetik von hs-cTnT spricht zudem für die „Blasen“-Theorie im Sinne eines „on-off“-Ereignisses und somit auch gegen einen irreversiblen Zellschaden im Sinne einer Nekrose. Unterstützt wird diese Annahme durch die Arbeit von Siegel et al., bei der Troponin-Positive nach einem Marathon in einer Nachsorgeuntersuchung eine unauffällige Myokardperfusionsszintigraphie mittels Single-Photon Emission computed Tomography (SPECT), die Mikroinfarkte bis zu einer Größe von ca. zwei g detektieren kann, aufwiesen (Riccardi et al. 2001, Siegel et al. 2001).

Zusätzlich zur Blasentheorie kann für den Troponinnachweis im Blut über eine passagere Permeabilitätserhöhung der Kardiomyozyten, welche unter anderem durch eine Integrin-Stimulation zustande kommt, spekuliert werden. Integrin ist ein transmembranöser Proteinrezeptor, der zusätzlich zum Bindeglied zwischen extrazellulärer Matrix und intrazellulärem Zytoskelett als Mechano-Transducer bzw. bidirektionales Signalmolekül fungiert. Durch mechanische Spannung, z.B. durch erhöhten Blutdruck oder erhöhte Volumenbelastung, aktiviert Integrin u.a. Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), die beim Abbau der extrazellulären Matrix während des Remodellings beteiligt sind (Hessel et al. 2008 a)). Neben Integrin können auch die zuvor erwähnten Calpains als auch Sauerstoffradikale, erhöhte intrazelluläre Calcium-Konzentrationen, erhöhte Katecholamin-Konzentrationen sowie eine Beeinträchtigung des Säure-Basen- bzw. Fett-/Glukosehaushaltes zu einer Permeabilitätserhöhung

beitragen (Scharhag et al. 2006, Shave et al. 2010 a), Inserte et al. 2012). Man nimmt an, dass das hier freigesetzte Troponin aus dem ungebundenen Pool im Zytosol stammt. Dieses könnte wiederum aufgrund der Molekülgröße die frühere und längere Freisetzung des im Vergleich zum cTnT kleineren cTnIs bzw. die nach Ausdauerbelastungen im Vergleich zu cTnT höhere Inzidenz von cTnI-Nachweisen erklären (Wu et al. 1998, Frassl et al. 2008, Scharhag et al. 2008 a)). Eine kürzlich veröffentlichte Meta-Analyse zeigte ebenfalls einen leichten Trend zugunsten des hs-cTnIs im Vergleich zum hs-cTnT (hs-cTnI 71,9%, hs-cTnT 69,6%, jeweils oberhalb der 99. Perzentile), jedoch kann die zuletzt genannte Theorie durch die vorliegende Arbeit, bei im Gegensatz zum hs-cTnT fehlendem Nachweis von cTnI, welcher in der unterschiedlichen Sensitivität der einzelnen Assays zu sehen ist, nicht bestätigt, aber auch nicht widerlegt werden (Vilela et al. 2014).

V.I.II.II. Troponine und Sportherz

Eine regelmäßige sportliche Betätigung ist eine Möglichkeit eventuellen kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen. Paradoxerweise besitzen jedoch Sportler eine größere Wahrscheinlichkeit an einem plötzlichen kardialen Zwischenfall zu versterben (Kindermann et al. 2003, Eijssvogels et al. 2011). Von einigen Autoren wird deshalb die Frage gestellt ob, vor allem eine intensive sportliche Betätigung, welche mit der Entstehung eines Sportherzens einhergeht, schädlich für das Herz ist (La Gerche et al. 2014).

Wenn es sich bei dem durch intensives Training hervorgerufenen Sportherz um eine pathologische Veränderung handelt, müssten sich in der vorliegenden Arbeit die Gesunden von den Sportlern mit Sportherz anhand der gemessenen Troponinkonzentrationen unterscheiden (Schulz et al. 2002, Pop et al. 2006). Bei allen Belastungsintensitäten konnten jedoch weder für cTnI noch für hs-cTnT Unterschiede hinsichtlich der Verlaufskinetik und der Anstiege gemessen werden. Dadurch kann beim Sportherzen nicht von einer pathologischen Vergrößerung ausgegangen werden. Als Auslöser für die beobachteten Troponinausschüttungen werden, wie bereits erwähnt, nicht eine wie beim Myokardinfarkt beobachtete Myozytennekrose, sondern eher eine Freisetzung des ungebundenen Troponins aus dem zytoplasmatischen Pool durch Ausstülpung von Membranbläschen ohne Zellnekrose, angenommen (George et al. 2004,

Knebel et al. 2009, Legaz-Arrese et al. 2011, Tian et al. 2012). Ursächlich werden unter anderem Veränderungen des intrazellulären Stoffwechsels, der intrazellulären Kalzium-Konzentration mit Aktivierung intrazellulärer Proteasen und Einflüsse freier Radikale spekuliert (Scharhag et al. 2013).

V.I.III. Zusammenhang zwischen den Anstiegen der natriuretischen Peptide und den kardialen Troponinen

Einige Autoren konnten nach Ausdauerbelastungen einen Zusammenhang zwischen der Troponin-Ausschüttung und den BNP-Anstiegen nachweisen (Ohba et al. 2001, La Gerche et al. 2008). Ohba et al. sprach sich aufgrund signifikanten Korrelation (ΔTnT vs. ΔBNP : $p < 0,01$, $R = 0,748$) für eine irreversible myokardiale Schädigung durch subklinische Nekrosen als Genese der Enzymerhöhungen aus. Zwar schloss er einen Anstieg durch Hämokonzentration aufgrund eines gleichbleibenden Hämatokrites aus, jedoch muss bei dieser Studie die Tatsache berücksichtigt werden, dass ein Troponin-Assay der ersten Generation mit hoher Kreuzreaktivität zu skelettalem Troponin verwendet wurde (Ohba et al. 2001). Da über das Ausmaß des skelettalen Muskelschadens durch nicht gemessene CK-Konzentrationen keine Aussagen gemacht werden kann, ist das Ergebnis von Ohba et al. nur eingeschränkt zu interpretieren. La Gerche konnte nach einem Ironman einen Zusammenhang zwischen den BNP- und cTnI-Anstiegen aufweisen (ΔTnI vs. ΔBNP : $p < 0,001$, $R = 0,91$). Er sprach sich ebenfalls, auch bedingt durch die im Gegensatz zu Ohba et al. erhobenen echokardiographischen Befunde mit passagerer Einschränkung der LV- bzw. RV-Funktion und deren nachweisbaren Zusammenhängen mit den cTnI bzw. BNP-Anstiegen (Wandbewegungsindex vs. ΔBNP : $p < 0,001$, $R = 0,70$, Wandbewegungsindex vs. ΔcTnI : $p < 0,001$, $R = 0,77$, ΔS_1 vs. ΔBNP : $p < 0,05$, $R = 0,40$, ΔSRs vs. ΔBNP : $p < 0,05$, $R = 0,45$) für eine myokardiale Zellschädigung aus. Bei La Gerche et al. zeigten die nach Belastung bestimmten CK-Konzentrationen einen höchst signifikanten Anstieg, jedoch ist aufgrund der hohen Spezifität des verwendeten Assays (Abbot AxSYM Troponin-I, Spezifität $\geq 96\%$) ein kardialer Ursprung des gemessenen Troponins als sicher anzunehmen (Apple et al. 1999, La Gerche et al. 2008). Da der rechte Ventrikel im Gegensatz zum linken

Ventrikel den im Rahmen von Ausdauerbelastungen erhöhten Cardiac Output angeblich nicht kompensieren kann, könnten die Zusammenhänge zwischen cTnI und BNP auf eine mögliche stärkere Belastung des rechten Ventrikels hinweisen (La Gerche et al. 2008, Scharhag et al. 2013). Als gemeinsamen Signalmechanismus für die cTnI- als auch für BNP-Freisetzung käme eine Integrin-Stimulation in Frage (Liang et al. 2000, Liang et al. 2001, Hessel et al. 2008 a)). Im Gegensatz zu Tian et al., der keinen Zusammenhang zwischen den hs-cTnT und den NT-pro-BNP-Anstiegen bei 95% der Ventilationsschwelle nachweisen konnte, fand sich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen den genannten Parametern bei 70% der IAS (Tian et al. 2012). Dieser Zusammenhang ist jedoch isoliert nur auf einer Belastungsstufe nachzuweisen (Δ NT-proBNP vs. Δ hs-cTnT: $p < 0,01$, $R = 0,50$) und daher als nicht als systematisch anzusehen. Es ist am wahrscheinlichsten, dass entsprechend den Ergebnissen von u.a. König et al., Neumayr et al., Scharhag et al., Scherr et al. Scott et al. und Vidotto et al. kein Zusammenhang zwischen den belastungsinduzierten Anstiegen der myokardialen Nekroseparametern cTnI bzw. cTnT und den myokardialen Dysfunktionsparametern BNP bzw. NT-proBNP existiert, und deren Freisetzung verschiedene Ursachen und Mechanismen zugrunde liegen (König et al. 2003, Neumayr et al. 2005, Scharhag et al. 2005, Vidotto et al. 2005, Scott et al. 2009, Scherr et al. 2011).

V.II. Echokardiographie

Echokardiographische Einschränkungen der systolischen und diastolischen Funktion nach Ausdauerbelastungen wurden wiederholt beobachtet und unter anderem als eine belastungsinduzierte kardiale Ermüdung („exercise-induced cardiac fatigue“, EICF) gewertet. Hierbei handelt es sich definitionsgemäß um eine direkt nach Belastung eintretende, in der Erholungsphase sich rasch normalisierende und durch eine eingeschränkte Kontraktilität hervorgerufene ventrikuläre diastolische und systolische Dysfunktion (Perrault et al. 1986, Douglas et al. 1987, Niemelä et al. 1987, Seals et al. 1988, Douglas et al. 1990, Rifai et al. 1999, Haykowsky et al. 2001, Cowie et al. 2002, König et al. 2003, Seino et al. 2004, Shave et al. 2004 a), Shave et al. 2004 b), Shave et al. 2004 c), Vidotto et al. 2005, Welsh et al. 2005, Leers et al. 2006, Saenz et al. 2006, Tsutamoto et al. 2007, Harada et al. 2010, Karakiliç et al. 2010).

Die Genese des EICF ist multifaktoriell. Die Einschränkungen der systolischen Funktion können durch eine bei Ausdauerbelastungen erhöhte Katecholaminkonzentration induzierte down-Regulation von Beta-Rezeptoren, erhöhte freie Fettsäurekonzentrationen mit dadurch verbundener reduzierter Inotropie, myokardiales Stunning und durch eine reduzierte Calciumfreisetzung bzw. -wiederaufnahme aus bzw. in das sarkoplasmatische Retikulum bedingt sein (Shave et al. 2004 a), Shave et al. 2004 b), Welsh et al. 2005). Darüberhinaus kann das EICF durch äußere Umstände wie z.B. die Luftfeuchtigkeit, die Temperatur und die Höhe über dem Meeresspiegel beeinflusst werden (Shave et al. 2004 a)). Als mögliche Ursachen für eine reduzierte diastolische Funktion wird eine erhöhte Herzfrequenz unmittelbar nach Belastungsende bzw. aufgrund der Vorlastabhängigkeit des E/A-Verhältnisses, eine Dehydratation angenommen (Alshaher et al. 2007, Burns et al. 2007, Knebel et al. 2009, Hewing et al. 2015). Einige Arbeiten konnten keinen Zusammenhang zwischen dem reduzierten E/A-Verhältnis und einer erhöhten Herzfrequenz nachweisen (Vanoverschelde et al. 1991, Lucía et al. 1999, Whyte et al. 2000, Shave et al. 2002), sodass darüberhinaus über eine intrinsische Einschränkung der Relaxation bzw. Compliance nachgedacht wird (Whyte et al. 2000, Middleton et al. 2006, Oxborough et al. 2006, Middleton et al. 2007 a), Middleton et al. 2007 b)).

Es gibt aber auch Autoren, die keine Einschränkungen der systolischen und diastolischen Funktion (Vanoverschelde et al. 1991, Goodman et al. 2001, Shave et al. 2002 a)) bzw. sogar eine Verbesserung der systolischen Funktion beobachten konnten. Als Erklärung für die verbesserte systolische Funktion diene hierbei eine erhöhte Inotropie, eine erhöhte Herzfrequenz und eine erhöhte sympathomimetische Aktivität (Lucía et al. 1999, Knebel et al. 2009, Hewing et al. 2015).

Echokardiographische Veränderungen im Sinne einer myokardialen systolischen oder diastolischen Dysfunktion bzw. eines EICF konnten in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Die trotzdem beobachteten Veränderungen der diastolischen Funktion standen hierbei in direktem Zusammenhang mit den Herzfrequenzen zum Zeitpunkt der echokardiographischen Untersuchung (Tabelle 6 und 11). Eine Aussage über die rechtsventrikuläre Funktion kann bei fehlender Beurteilung nicht getätigt werden.

Begrifflich muss das EICF vom EICD, einem belastungsinduzierten myokardialen Zellschaden (exercised induced cardiac damage), abgrenzt werden, der definitionsgemäß bei laborchemischem Nachweis gewebespezifischer Proteine, der

Troponine, vorliegt (z.B. Bonetti et al. 1996, Dávila-Román et al. 1997, Denvir et al. 1999, Koller et al. 1999, Rifai et al. 1999, Whyte et al. 2000, Neumayr et al. 2001, Neumayr et al. 2002, Ohba et al. 2001, Shave et al. 2002, Shave et al. 2004 a), Shave et al. 2004 b), Shave et al. 2004 c), George et al. 2004, Middleton et al. 2006). Entgegen früherer Vermutungen (Denvir 1999, Whyte 2000, Shave et al. 2002 b), Rifai et al. 1999) bedingt ein EICD jedoch nicht ein EICF (Shave et al. 2004 a), Shave et al. 2004 b)).

V.II.I. Systolische Funktion

Würde es sich bei dem laborchemischen Nachweis der Troponine um einen irreversiblen Zellschaden handeln, z.B. durch subklinische Myokardinfarkte, müssten zumindest langfristig bei Sportlern mit und ohne Sporthetz durch regelmäßiges Training bzw. Wettkämpfe echokardiographisch Hinweise im Sinne einer myokardialen linksventrikulären Dysfunktion bzw. einer Wandbewegungsstörung zu finden sein (Piérard et al. 1990, Pfeffer et al. 1992, Rowe et al. 1993, Siegel et al. 1997). Als Ursache der subklinischen Myokardinfarkte wurden hierbei neben erhöhten Katecholaminkonzentrationen mit erhöhtem Gefäßtonus und konsekutiv reduzierter myokardialer Blutversorgung auch erhöhte Scherkräfte auf die Koronarien mit damit verbundenem Endothelschaden, durch Hypomagnesiämie induzierte Koronarspasmen, sowie eine erhöhte Thrombogenese durch die Katecholamine bzw. durch eine Hypomagnesiämie angenommen (Siegel et al. 1997, Whyte et al. 2000). Trotz laborchemischem Nachweis von hs-cTnT (Abbildungen 25 – 27) konnten in der vorliegenden Arbeit vor und nach sämtlichen Belastungen echokardiographisch jedoch keine Einschränkungen der systolischen Funktion (EF) gemessen werden (Abbildung 34). Zudem fand sich kein Zusammenhang zwischen den hs-cTnT-Anstiegen und der systolischen Funktion, sodass die hier gemessenen hs-cTnT-Konzentrationen, soweit anhand der Echokardiographie beurteilbar, nicht durch eine irreversible myokardiale Schädigung in Folge einer Nekrose bedingt sind.

Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit konnten Dávila-Román et al., Rifai et al., Whyte et al., Shave et al., Neilan et al. und La Gerche et al. nach Ultraausdauerwettkämpfen Troponinausschüttungen mit echokardiographischem Nachweis einer links- bzw. rechtsventrikulären Dysfunktion, sowie vereinzelt auch mit rechts- und linksventrikulären Bewegungsstörungen, nachweisen (siehe Tabelle 12). Neben einem

direkten Zusammenhang zwischen den Troponinausschüttungen und den echokardiographischen Veränderungen im Sinne eines myokardialen Schadens, dessen Genese nicht genannt wurde (La Gerche et al. 2008, La Gerche et al. 2012), wertete man die rechtsventrikulären Befunde auch sekundär als Folge einer bei Ausdauerbelastungen beobachteten pulmonalen Hypertonie (Dávila-Román et al. 1997, Neilan et al. 2006). Whyte et al. deutete die LV-Dysfunktion in Kombination mit der Troponinausschüttung als myokardiales Stunning. Hierunter versteht man eine passagere, ohne myokardiale Nekrose, postischämische Einschränkung der LV-Funktion (Whyte et al. 2000). Eine reduzierte Calcium-Sensitivität des Aktin-Myosin-Systems bedingt hierbei eine Abnahme der Kontraktion und Relaxation (Bolli et al. 1990, Van der Laarse et al. 2002). Andere Autoren sahen keinen Zusammenhang zwischen den Labor- und echokardiographischen Befunden (Rifai et al. 1999, Shave et al. 2002 b)). Da Shave et al. unter Laborbedingungen jedoch erst nach fünf Stunden echokardiographisch eine Einschränkung der kardialen Funktion nachweisen konnte, reicht die in der vorliegenden Arbeit gewählte Belastungsdauer eventuell nicht aus, um eine Dysfunktion zu induzieren (Shave et al. 2004 a)).

	LV			RV		
	Systolisch	Diastolisch	WBS	Systolisch	Diastolisch	WBS
Dávila-Román et al. 1997				FAC		✓
Rifai et al. 1999	EF		✓			
Whyte et al. 2000	FS, EF	E/A				
Shave et al. 2002 b)	FS, EF	E/A				
Neilan et al. 2006		E/A		FAC		
La Gerche et al. 2008		E/A	✓	FAC, TAPSE		
La Gerche et al. 2012				EF, FAC, TAPSE		

Tabelle 12: Studien mit beobachteter systolischer und diastolischer linksventrikulärer (LV) und rechtsventrikulärer (RV) Dysfunktion bzw. Nachweis von Wandbewegungsstörungen (WBS) nach Belastung; EF: ejection fraction, FAC: fractional area change, FS: fractional shortening, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

V.II.II. Diastolische Funktion

Da die natriuretischen Peptide aufgrund ihrer Korrelation mit der LV-Funktion im klinischen Alltag bei der Diagnosefindung, Therapie und Prognoseabschätzung der kardialen diastolischen Dysfunktion eingesetzt werden und wiederholt nach Ausdauerbelastungen Einschränkungen der systolischen und diastolischen Funktion beobachtet wurden, könnten die nach Belastung erhöhten BNP-Konzentrationen als Zeichen einer diastolischen Dysfunktion gewertet werden (Perrault et al. 1986, Douglas et al. 1987, Niemelä et al. 1987, Seals et al. 1988, Douglas et al. 1990, Rifai et al. 1999, Haykowsky et al. 2001, Cowie et al. 2002, Lubien et al. 2002, König et al. 2003, Seino et al. 2004, Shave et al. 2004 a), Shave et al. 2004 b), Shave et al. 2004 c), Vidotto et al. 2005, Welsh et al. 2005, Leers et al. 2006, Saenz et al. 2006, Tsutamoto et al. 2007, Harada et al. 2010, Karakiliç et al. 2010). Echokardiographisch konnte bei den Untrainierten nach allen Belastungen, bei den Sportlern mit Sportherz bei der Belastung mit 110% der IAS und bei den Sportlern ohne Sportherz bei der Belastung mit 90% der IAS eine Abnahme der diastolischen Funktion (E/A-Verhältnis) gemessen werden (Tabelle 6). Jedoch konnten in keiner Gruppe pathologische Befunde erhoben bzw. ein statistischer Zusammenhang mit den BNP-Anstiegen nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu fand sich jedoch ein statistischer negativer Zusammenhang zwischen den nach den Belastungen gemessenen E/A-Verhältnissen und den ebenfalls im Rahmen der Echokardiographien gemessenen Herzfrequenzen (Tabelle 11). Physiologisch lässt sich dieser hier nachgewiesene Zusammenhang durch die im Rahmen einer Tachykardie verkürzte frühe diastolische Füllung (E-Welle) bei gleichzeitiger Zunahme der späten diastolischen Füllung (A-Welle) erklären (Flachskampf 2004). Auch Alshaher et al, Hewing et al. und Knebel et al. sahen in der erhöhten Herzfrequenz den Grund für die Abnahme der diastolischen Funktion nach Belastung (Alshaher et al. 2007, Knebel et al. 2009, Hewing et al. 2015). Darüberhinaus spricht die ebenfalls nach den Belastungen unveränderte isovolumetrische Relaxationzeit (IVRT) gegen eine diastolische Dysfunktion (Flachskampf 2004). Folglich sind die hier gemessenen BNP- bzw. NT-proBNP-Konzentrationen nicht als Zeichen einer Dysfunktion zu werten. Über die definitive klinische Bedeutung der natriuretischen Peptide nach Ausdauerbelastungen kann aktuell noch keine Aussage getroffen werden. Spekuliert werden könnte über einen möglichen physiologischen Kompensationsmechanismus, entsprechend der regulierenden Wirkung von BNP auf

den Flüssigkeitshaushalt und die Hämodynamik bzw. ihrer wachstumsregulierenden, antiproliferativen und zytoprotektiven Wirkung auf die Kardiomyozyten (Rowe et al. 1991, Fujisaki et al. 1995, Tamura et al. 2000, D'Souza et al. 2003, Ito et al. 2003, Kuhn et al. 2004, Suttner et al. 2004, Neumayr et al. 2005, Burley et al. 2007, Gorbe et al. 2010).

V.III. Schlussfolgerung

Die nach Ausdauerbelastungen laborchemisch nachweisbaren Anstiege der kardialen Marker BNP, NT-proBNP, cTnI und hs-cTnT werden neben der Belastungsdauer, für BNP und hs-cTnT zusätzlich auch von der Belastungsintensität, beeinflusst. Aufgrund des fehlenden echokardiographischen Nachweises einer systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion vor und nach den Belastungen ist eine myokardiale Dysfunktion bzw. kardiomyozytäre Nekrose als Genese der Ausschüttungen der kardialen Marker BNP- bzw. NT-proBNP und hs-cTnT nicht anzunehmen. Ebenso konnte zwischen den Anstiegen von BNP bzw. NT-proBNP und hs-cTnT kein systematischer statistischer Zusammenhang aufgezeigt werden, sodass unterschiedliche Freisetzungsmechanismen für die kardialen Marker in Betracht zu ziehen sind. Da sich die Anstiege der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP bei allen Belastungsintensitäten zwischen den gesunden Untrainierten und den Sportlern mit und ohne Sportherz nicht unterscheiden, kann davon ausgegangen werden, dass es sich beim Sportherzen um eine physiologische Vergrößerung handelt.

V.IV. Limitationen

Um den Zusammenhang zwischen der myokardialen Wandspannung innerhalb der einzelnen Belastungen und deren Bedeutung für die Anstiege der kardialen Marker belegen zu können, wäre eine Blutdruckmessung während den Belastungen hilfreich gewesen (Fagard et al. 1983). Darüberhinaus wurden in der vorliegenden Studie zu den einzelnen Belastungen keine echokardiographischen Befunde bzgl. der rechtsventrikulären systolischen und diastolischen Funktion erhoben, wodurch deren Bedeutung für die Anstiege der kardialen Marker ebenfalls nicht geklärt werden konnte.

VI. Literaturverzeichnis

Aagaard P, Sahlén A, Braunschweig F (2012) Performance trends and cardiac biomarkers in a 30-km cross-country race, 1993-2007. *Med Sci Sports Exerc* 44(5): 894-899

Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Baldi A (2002) Pathophysiologic role of myocardial apoptosis in post-infarction left ventricular remodeling. *J Cell Physiol* 193(2): 145-153

Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H (2011) Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 32(4): 404-411

Almeida S, Azevedo A, Castro A, Friões F, Freitas J, Ferreira A, Bettencourt P (2002) B-type natriuretic peptide is related to left ventricular mass in hypertensive patients but not in athletes. *Cardiology* 98(3): 113-115

Alshaher M, El-Mallakh R, Dawn B, Siddiqui T, Longaker RA, Stoddard MF (2007) Cardiac manifestations of exhaustive exercise in nonathletic adults: does cardiac fatigue occur? *Echocardiography* 24(3): 237-242

Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, Rickli H (2004) Raised cardiac troponins. *BMJ* 328(7447): 1028-1029

Anastasakis A, Kotsiopoulou C, Rigopoulos A, Theopistou A, Protonotarios N, Panagiotakos D, Mammalis N, Stefanadis C (2005) Similarities in the profile of cardiopulmonary exercise testing between patients with hypertrophic cardiomyopathy and strength athletes. *Heart* 91(11): 1477-1478

Anversa P, Kajstura J, Rota M, Leri A (2013) Regenerating new heart with stem cells. *J Clin Invest* 123(1): 62-70

Apple FS, Maturen AJ, Mullins RE, Painter PC, Pessin-Minsley MS, Webster RA, Spray Flores J, DeCresce R, Fink DJ, Buckley PM, Marsh J, Ricchiuti V, Christenson RH (1999) Multicenter clinical and analytical evaluation of the AxSYM troponin-I immunoassay to assist in the diagnosis of myocardial infarction. *Clin Chem* 45(2): 206-212

Apple FS, Quist HE, Otto AP, Mathews WE, Murakami MM (2002) Release characteristics of cardiac biomarkers and ischemia-modified albumin as measured by the albumin cobalt-binding test after a marathon race. *Clin Chem* 48(7): 1097-1100

Apple FS (2006) Clinical biomarkers of cardiac injury: cardiac troponins and natriuretic peptides. *Toxicol Pathol* 34(1): 91-93

Apple FS (2009) A new season for cardiac troponin assays: It's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 55(7): 1303-1306

Apple FS, Collinson PO; IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers (2012) Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Chem* 58(1): 54-61

Baggish AL, Wood MJ (2011) Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation* 123(23): 2723-2735

Bahlmann E, Kuck KH, Nienaber CA (2015) Athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy: contribution on clinical and morphologic differentiation. *Dtsch Med Wochenschr* 140(5): 1158-1164

Baig MA, Ali S, Khan MU, Rasheed J, Qadir A, Vasavada BC, Khan IA (2006) Cardiac troponin I release in non-ischemic reversible myocardial injury from parvovirus B19 myocarditis. *Int J Cardiol* 113(3): E109-110

Baker P, Davies SL, Larkin J, Moulton D, Benton S, Roberts A, Harris T (2014) Changes to the cardiac biomarkers of non-elite athletes completing the 2009 London Marathon. *Emerg Med J* 31(5): 374-379

Banfi G, D'Eril GM, Barassi A, Lippi G (2008) N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations in elite rugby players at rest and after active and passive recovery following strenuous training sessions. *Clin Chem Lab Med* 46(2): 247-249

Banfi G, Melegati G, Barassi A, d'Eril GM (2009) Effects of the whole-body cryotherapy on NTproBNP, hsCRP and troponin I in athletes. *J Sci Med Sport* 12(6): 609-610

Banfi G, Lippi G, Susta D, Barassi A, D'Eril GM, Dogliotti G, Corsi MM (2010) NT-proBNP concentrations in mountain marathoners. *J Strength Cond Res* 24(5): 1369-1372

Bartzeliotou AI, Margeli AP, Tsironi M, Skenderi K, Bacoula C, Chrousos GP, Papassotiriou I (2007) Circulating levels of adhesion molecules and markers of endothelial activation in acute inflammation induced by prolonged brisk exercise. *Clin Biochem* 40(11): 765-770

Bergler-Klein J (2009) Natriuretic peptides in the management of aortic stenosis. *Curr Cardiol Rep* 11(2): 85-93

Berliner Morgenpost (2013) Tod eines 24-Jährigen überschattet Halbmarathon. *Berliner Morgenpost* http://morgenpost.de/berlin-aktuell/article115075533/Tod-eines-24-Jaehrigen_ueberschattet-Halbmarathon.html

Bertinchant JP, Larue C, Pernel I, Ledermann B, Fabbro-Peray P, Beck L, Calzolari C, Trinquier S, Nigond J, Pau B (1996) Release kinetics of serum cardiac troponin I in ischemic myocardial injury. *Clin Biochem* 29(6): 587-594

Bohm P, Scharhag J, Meyer T (2015) Data from a nationwide registry on sports-related sudden cardiac deaths in Germany. *Eur J Prev Cardiol* Jun 30

Bolli R (1990) Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 82(3): 723-738

Bolte HD, Schrey A (1980) Beta-Rezeptorenblocker: Aktuelle klinische Pharmakologie und Therapie

Bonetti A, Tirelli F, Albertini R, Monica C, Monica M, Tredici G (1996) Serum cardiac troponin T after repeated endurance exercise events. *Int J Sport Med* 17(4): 259-262

Burley DS, Baxter GF (2007) B-type natriuretic peptide at early reperfusion limits infarct size in the rat isolated heart. *Basic Res Cardiol* 102(6): 529-541

Burns AT, Connelly KA, La Gerche A, Mooney DJ, Chan J, MacIsaac AI, Prior DL (2007) Effect of heart rate on tissue Doppler measures of diastolic function. *Echocardiography* 24(7): 697-701

Burri E, Hochholzer K, Arenja N, Martin-Braschler H, Kaestner L, Gekeler H, Hatzisaak T, Büttiker M, Fräulin A, Potocki M, Breidhardt T, Reichlin T, Socrates T, Twerenbold R, Mueller C (2012) B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of dyspnoea in primary care. *J Intern Med* 272(5): 504-513

Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A (2014) Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 114(9): 1383-1389

Chen TO (2009) Hypertrophic cardiomyopathy vs athlete's heart. *Int J Cardiol* 131(2): 151-155

Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA (1987) Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 10(4): 800-808

Cleave P, Boswell TD, Speedy DB, Boswell DR (2001) Plasma cardiac troponin concentrations after extreme exercise. *Clin Chem* 47(3): 608-610

Collinson PO, Gaze DC (2007) Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction - an overview. *Heart Lung Circ* 16(Suppl 3): S71-82

Collinson PO (2011) Sensitive troponin assays. *Clin Pathol* 64(10): 845-849

Corrado D, Migliore F, Bevilacqua M, Basso C, Thiene G (2009) Sudden cardiac death in athletes; Can it be prevented by screening? *Herz* 34(4): 259-266

Cowie MR, Mendez GF (2002) BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 44(4): 293-321

Cummins B, Auckland ML, Cummins P (1987) Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 113(6): 1333-1344

D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, Schulz R, Heusch G, Onody A, Ferdinandy P, Baxter GF (2003) B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284(5): H1592-1600

Daniels LB, Allison MA, Clopton P, Redwine L, Siecke N, Taylor K, Fitzgerald R, Bracker M, Maisel AS (2008) Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol* 124(3): 411-414

Date H, Imamura T, Onitsuka H, Maeno M, Watanabe R, Nishihira K, Matsuo T, Eto T (2003) Differential increase in natriuretic peptides in elite dynamic and static athletes. *Circ J* 67(8): 691-696

Dávila-Román VG, Guest TM, Tuteur PG, Rowe WJ, Ladenson JH, Jaffe AS (1997) Transient right but not left ventricular dysfunction after strenuous exercise at high altitude. *J Am Coll Cardiol* 30(2): 468-473

Dawson E, George K, Shave R, Whyte G, Ball D (2003) Does the Human Heart Fatigue Subsequent to Prolonged Exercise? *Sports Med* 33(5): 365-380

De Bold AJ, Zeidel ML (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28(1): 89-94

Denvir MA, Galloway PJ, Meighan AS, Blyth M, Alexander C, Fleming C, Frame F (1999) Changes in skeletal and cardiac muscle enzymes during the scottish coast to coast triathlon. *Scott Med J* 44(2): 49-51

Dickhuth HH, Roecker K, Niess A, Hipp A, Heitkamp HC (1996) The echocardiographic determination of volume and muscle mass of the heart. *Int J Sports Med.* 17(Suppl 3): 132-139

Dickhuth HH, Hipp A, Niess A, Röcker K, Mayer F, Horstmann T (2001) Differentialdiagnostik der physiologischen Herzhypertrophie (Sportherz). *Dtsch Z Sportmed* 52(6): 205-210

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008) ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 29(19) 2388-2442

Diederichs F, Mühlhaus K, Wittenberg H, Trautschold I (1986) Enzyme release from the perfused rat heart. The functions of the cytoskeleton under cell-pathological conditions. *J Clin Chem Clin Biochem* 24(1): 3-9

Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Hackney K, Reichek N (1987) Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* 76(6):1206-1213

Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Reichek N (1990) Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. *J Am Coll Cardiol* 15(1): 64-69

Douglas PS, O'Toole ML, Katz SE (1998) Prolonged exercise alters cardiac chronotropic responsiveness in endurance athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 38(2): 158-163

Eijssvogels TM, Shave R, van Dijk A, Hopman MT, Thijssen DH (2011) Exercise-induced cardiac troponin release: real-life clinical confusion. *Curr Med Chem* 18(23): 3457-3461

Eijssvogels TM, Hoogerwerf MD, Oudegeest-Sander MH, Hopman MT, Thijssen DH (2014) The impact of exercise intensity on cardiac troponin I release. *Int J Cardiol* 171(1): e3-4

Eijssvogels TM, Hoogerwerf MD, Maessen MF, Seeger JP, George KP, Hopman MT, Thijssen DH (2015) Predictors of cardiac troponin release after marathon. *J Sci Med Sport* 18(1): 624-628

Erdmann E (2000) *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*

Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, Nihoyannopoulos P, Zamorano J; European Association of Echocardiography; Document Reviewers; Pepi M, Breithardt OA, Plonska-Gosciniak E (2010) Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 11(8): 645-658

Fabbian F, De Giorgi A, Portaluppi F, Zuliani G (2012) Relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels and renal function evaluated with different formulae in older adult subjects admitted because of dyspnea. *Gerontology* 58(1): 50-55

Fagard R, Aubert A, Lysens R, Staessen J, Vanhees L, Amery A (1983) Noninvasive assessment of seasonal variations in cardiac structure and function in cyclists. *Circulation* 67(4): 896-901

Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM Jr (2001) Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation* 103(16): 2035-2037

Flachskampf FA (2004) *Kursbuch Echokardiographie*

Fortescue EB, Shin AY, Greenes DS, Mannix RC, Agarwal S, Feldman BJ, Shah MI, Rifai N, Landzberg MJ, Newburger JW, Almond CS (2007) Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med* 49(2): 137-143

Frassl W, Kowoll R, Katz N, Speth M, Stangl A, Brechtel L, Joscht B, Boldt LH, Meier-Buttermilch R, Schlemmer M, Roecker L, Gunga HC (2008) Cardiac markers (BNP, NT-pro-BNP, Troponin I, Troponin T) in female amateur runners before and up until three days after a marathon. *Clin Lab* 54(3-4): 81-87

Fu F, Nie J, Tong TK (2009) Serum cardiac troponin T in adolescent runners: effects of exercise intensity and duration. *Int J Sports Med* 30(3): 168-172

- Fujisaki H, Ito H, Hirata Y, Tanaka M, Hata M, Lin M, Adachi S, Akimoto H, Marumo F, Hiroe M (1995) Natriuretic peptides inhibit angiotensin II-induced proliferation of rat cardiac fibroblasts by blocking endothelin-1 gene expression. *J Clin Invest* 96(2): 1059-1065
- George KP, Whyte G, Stephenson C, Shave R, Dawson E, Edwards B, Gaze D, Collinson P (2004) Postexercise left ventricular function and cTnT in recreational marathon runners. *Med Sci Sports Exerc* 36(10): 511-519
- George KP, Warburton DE, Oxborough D, Scott JM, Esch BT, Williams K, Charlesworth S, Foulds H, Oxborough A, Hoffman MD, Shave R (2011) Upper limits of physiological cardiac adaptation in ultramarathon runners. *J Am Coll Cardiol* 57(6): 754-755
- George KP, Whyte GP, Green DJ, Oxborough D, Shave RE, Gaze D, Somauroo J (2012) The endurance athletes heart: acute stress and chronic adaptation. *Br J Sports Med Suppl* 1: i29-36
- Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M (1994) Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 78(6): 1307-1311
- Giannitsis E, Roth HJ, Leithäuser RM, Scherhag J, Beneke R, Katus HA (2009) New highly sensitivity assay used to measure cardiac troponin T concentration changes during a continuous 216 km marathon. *Clin Chem* 55(3): 590-592
- Giannoni A, Giovannini S, Clerico A (2009) Measurement of circulating concentrations of cardiac troponin I and T in healthy subjects: a tool for monitoring myocardial tissue renewal? *Clin Chem Lab Med* 47(10): 1167-1177
- Gielen S, Schuler G, Adams V (2010) Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation* 122(12): 1221-1238
- Godon P, Griffet V, Vinsonneau U, Caignault JR, Prevosto JM, Quiniou G, Guerard S (2009) Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy: usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 137(1): 72-74
- Goetze JP (2004) Biochemistry of the pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine heart revisited. *Clin Chem* 50(9): 1503-1510
- Goetze JP (2012) B-type natriuretic peptide: from posttranslational processing to clinical measurement. *Clin Chem* 58(1): 83-89
- Gomes AV, Potter JD, Szczesna-Cordary D (2002) The role of troponins in muscle contraction. *IUBMB Life* 54(6): 323-333
- Goodman JM, McLaughlin PR, Liu PP (2001) Left ventricular performance during prolonged exercise: absence of systolic dysfunction. *Clin Sci* 100(5): 529-537
- Goodwin JF, Olsen EGJ (1993) *Cardiomyopathies: Realisations and Expectations*

- Gorbe A, Giricz Z, Szunyog A, Csont T, Burley DS, Baxter GF, Ferdinandy P (2010) Role of cGMP-PKG signaling in the protection of neonatal rat cardiac myocytes subjected to simulated ischemia/reoxygenation. *Basic Res Cardiol* 105(5): 643-650
- Graf K, Schäper C, Gräfe M, Fleck E, Kunkel G (1998) Glucocorticoids and protein kinase C regulate neutral endopeptidase 24.11 in human vascular smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 93(1): 11-17
- Hall C (2004) Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 6(3): 257-260
- Hall C (2005) NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail* 11(5 Suppl): S81-83
- Hamm CW, Giannitsis E, Katus HA (2002) Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome. *Circulation* 106(23):2871-2872
- Harada M, Hara F, Yamazaki J (2010) Correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and left ventricular diastolic function using color kinetic imaging. *J Cardiol* 56(1): 91-96
- Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ, Owens DS, Prutkin JM, Salerno JC, Zigman ML, Ellenbogen R, Rao AL, Ackerman MJ, Drezner JA (2015) Incidence, Cause, and Comparative Frequency of Sudden Cardiac Death in National Collegiate Athletic Association Athletes: A Decade in Review. *Circulation* 132(1): 10-19
- Haykowsky MJ, Welsh R, Humen D, Warburton D, Taylor D (2001) Impaired left ventricular systolic function after a half-ironman race. *Can J Cardiol* 17(6): 687-690
- Haykowsky MJ (2011) Left ventricular remodelling and the athlete's heart: time to revisit the Morganroth hypothesis. *J Physiol* 589(24): 5915
- Haykowsky MJ, Tomczak CR (2014) LV hypertrophy in resistance or endurance trained athletes: the Morganroth hypothesis is obsolete, most of the time. *Heart* 100(16):1225-1226
- Hellmann F (2002) Geht es um Leben und Tod? Frankfurter Allgemeine <http://faz.net/aktuell/sport/marathon-geht-es-um-leben-und-tod-158460.html>
- Hermann J, Volbracht L, Haude M, Eggebrecht H, Mlyar N, Mann K, Erbel R (2001) Biochemische Marker bei ischämischen und nicht ischämischen Myokardschädigungen. *Med Klin* 96(3): 144-156
- Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A (2008 a)) Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch* 455(6): 979-986
- Hessel MH, Michielsen EC, Atsma DE, Schalij MJ, van der Valk EJ, Bax WH, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Laarse A (2008 b)) Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. *Exp Mol Pathol* 85(2): 90-95

Hewing B, Schattke S, Spethmann S, Sanad W, Schroeckh S, Schimke I, Halleck F, Peters H, Brechtel L, Lock J, Baumann G, Dreger H, Borges AC, Knebel F (2015) Cardiac and renal function in a large cohort of amateur marathon runners. *Cardiovasc Ultrasound* 13:13

Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, Roberts MS (2010) Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 411(5-6): 318-323

Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, Andersson U, Christersson C, Ezekowitz J, Gersh BJ, Hanna M, Hohnloser S, Horowitz J, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, McMurray JJ, Granger CB (2013) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 61(22): 2274-2284

Hinze P (2007) Der Tode läuft mit. Focus online; http://www.focus.de/sport/mehrsport/tid-6774/marathon_aid_65733.html

Hirschl MM (2006) Troponine. *J Kardiologie* 13(9-10): 301-205

Holly TA, Drincic A, Byun Y, Nakamura S, Harris K, Klocke FJ, Cryns VL (1999) Caspase inhibition reduces myocyte cell death induced by myocardial ischemia and reperfusion in vivo. *J Mol Cell Cardiol* 31(9): 1709-1715

Huang WS1, Lee MS, Perng HW, Yang SP, Kuo SW, Chang HD (2002) Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. *Metabolism* 51(11): 1423-1426

Hunkeler NM, Kullman J, Murphy AM (1991) Troponin I isoform expression in human heart. *Circ Res* 69(5): 1409-1414

Huppelsberg J, Walter K (2005) *Kurzlehrbuch Physiologie*

Inserte J (2012) Calpains in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 96(1): 9-10

Inbar R, Shoenfeld Y (2009) Elevated cardiac troponins: the ultimate marker for myocardial necrosis, but not without a differential diagnosis. *Isr Med Assoc J* 11(1): 50-53

Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, Nakayama M, Shimasaki Y, Harada E, Mizuno Y, Yamamuro M, Harada M, Saito Y, Nakao K, Kurihara H, Yasue H, Ogawa H (2003) Inhibitory effect of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation* 2003 107(6): 807-810

Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, Goto Y, Nonogi H (2006) B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 47(4): 742-748

Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB (1998) Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 274(1 Pt2): F63-72

Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, Goichberg P, Clavo-Rondon C, Hosoda T, D'Amario D, Bardelli S, Beltrami AP, Cesselli D, Bussani R, del Monte F, Quaini F, Rota M, Beltrami CA, Buchholz BA, Leri A, Anversa P (2010) Myocyte turnover in the aging human heart. *Circ Res* 107(11): 1374-1386

Kangawa K, Matsuo H (1984) Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118(1): 131-139

Karakiliç E, Kepez A, Abali G, Coşkun F, Kunt M, Tokgözoğlu L (2010) The relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure admitted to the emergency department. *Anadolu Kardiyol Derg* 10(2): 143-149

Katrakha A, Bereznikova A, Filatov V, Esakova T (1999) Biochemical factors influencing measurement of cardiac troponin I in serum. *Clin Chem Lab Med* 37(11-12): 1091-1095

Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W (1989) Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* 21(12): 1349-1353

Katus HA, Remppis A, Scheffold T, Diederich KW, Kebler W (1991) Intracellular compartmentation of cardiac Troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67: 1360-1367

Katus HA, Looser S, Hallermayer K, Remppis A, Scheffold T, Borgya A, Essig U, Geuss U. (1992) Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 38(3): 386-393

Kim HN, Januzzi Jr. JL (2011) Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 123: 2015-2019

Kim JH, Malhotra R, Chiampas G, d'Hemecourt P, Troyanos C, Cianca J, Smith RN, Wang TJ, Roberts WO, Thompson PD, Baggish AL (2013) Cardiac arrest during long-distance running races. *N Engl J Med* 366(2): 130-140

Kim YJ, Shin YO, Lee JB, Lee YH, Shin KA, Kim AC, Goh CW, Kim C, Oh, Min YK, Yang HM (2014) The effects of running a 308 km ultra-marathon on cardiac markers. *Eur J Sport Sci* 14 Suppl 1: 92-97

Kindermann W (2000) Das Sporthert. *Dtsch Z Sportmed* 51(9): 307-308

Kindermann W, Dickhuth HH, Niess A, Röcker K, Urhausen A (2003) Sportkardiologie – Körperliche Aktivität bei Herzerkrankungen

Kindermann W (2007) Ist Ausdauersport ungesund? *Dtsch Z Sportmed* 58 (5): 121

Kłapcińska B, Waśkiewicz Z, Chrapusta SJ, Sadowska-Krępa E, Czuba M, Langfort J (2013) Metabolic responses to a 48-h ultra-marathon run in middle-aged male amateur runners. *Eur J Appl Physiol* 113(11): 2781-2793

Knebel F, Schimke I, Schroeckh S, Peters H, Eddicks S, Schattke S, Brechtel L, Lock J, Wernecke KD, Dreger H, Grubitz S, Schmidt J, Baumann G, Borges AC (2009) Myocardial function in older male amateur marathon runners: assessment by tissue Doppler echocardiography, speckle tracking, and cardiac biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr* 22(7): 803-809

Koller A, Mair J, Mayr M, Calzolari C, Larue C, Puschendorf B (1995) Diagnosis of myocardial injury in marathon runners. *Ann N Y Acad Sci* (52): 234-235

Koller A, Summer P, Moser H (1999) Regular exercise and subclinical myocardial injury during prolonged aerobic exercise. *JAMA* 282(19): 1811-1817

König D, Schumacher YO, Heinrich L, Schmid A, Berg A, Dickhuth HH (2003) Myocardial stress after competitive exercise in professional road cyclists. *Med Sci Sports Exerc* 35(10): 1679-1683

König D, Neubauer O, Nics L, Kern N, Berg A, Bisse E, Wagner KH (2007) Biomarkers of exercise-induced myocardial stress in relation to inflammatory and oxidative stress. *Exerc Immunol Rev* 13: 15-36

Korff S, Katus HA, Giannitsis E (2006) Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 92(7): 987-993

Krijnen PA, Nijmeijer R, Meijer CJ, Visser CA, Hack CE, Niessen HW (2002) Apoptosis in myocardial ischaemia and infarction. *J Clin Pathol* 55(11): 801-811

Kuhn M (2004) Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 99(2): 76-82

Kuhn M (2012) Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br J Pharmacol* 166(2): 522-531

La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL (2008) Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. *Heart* 94(7): 860-866

La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, Macisaac AI, Heidbüchel H, Prior DL (2012) Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J* 33(8): 998-1006

La Gerche A, Heidbüchel H (2014) Can intensive exercise harm the heart? You can get too much of a good thing. *Circulation* 130(12): 992-1002

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 18(12): 1440 – 1463

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology (2006) Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 7(2): 79 - 108

Larue C, Calzolari C, Bertinchant JP, Leclercq F, Grolleau R, Pau B. (1993) Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 39(6): 972-979

Laslett L, Eisenbud E, Lind R (1996) Evidence of myokardial injury during prolonged strenuous exercise. *Am J Cardiol* 78(4): 488-90

Laslett L, Eisenbud E (1997) Lack of detection of myocardial injury during competitive races of 100 miles lasting 18 to 30 hours. *Am J Cardiol* 80(3): 379-380

Lauschke J, Maisch B (2009) Athlete's heart or hypertrophic cardiomyopathy? *Clin Res Cardiol* 98(2): 80-88

Legaz-Arrese A, George K, Carranza-García LE, Munguía-Izquierdo D, Moros-García T, Serrano-Ostáriz E (2011) The impact of exercise intensity on the release of cardiac biomarkers in marathon runners. *Eur J Appl Physiol* 111(12): 2961-2967

Levin ER, Gardnet DG, Samson WK (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339(5): 321-328

Lee CYW, Burnett Jr. JC (2007) Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 12: 131-142

Leers MP, Schepers R, Baumgarten R (2006) Effects of a long-distance run on cardiac markers in healthy athletes. *Clin Chem Lab Med* 44(8): 999-1003

Li N, Zhang Y, Fan S, Xing J, Liu H (2013) BNP and NT-proBNP levels in patients with sepsis. *Front Biosci (landmark Ed)* 18: 1237-1243

Liang F, Atakilit A, Gardner DG (2000) Integrin dependence of brain natriuretic peptide gene promoter activation by mechanical strain. *J Biol Chem* 275(27): 20355-20360

Liang F, Kovacic-Milivojevic B, Chen S, Cui J, Roediger F, Intengan H, Gardner DG (2001) Signaling mechanisms underlying strain-dependent brain natriuretic peptide gene transcription. *Can J Physiol Pharmacol* 79(8): 640-645

Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Montagnana M, Gelati M, Tarperi C, Banfi G, Guidi GC (2008) Acute variation of biochemical markers of muscle damage following a 21-km, half-marathon run. *Scand J Clin Lab Invest* 68(7): 667-672

Lippi G, Targher G, Franchini M, Plebani M (2009) Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory implications. *Clin Chem Lab Med* 47(10): 1183-1194

Lippi G, Cervellin G, Banfi G, Plebani M (2011) Cardiac troponins and physical exercise. It's time to make a point. *Biochem Med* 21(1): 55-62

Lippi G, Cervellin G (2012 a)) Degradation of troponin I in serum or plasma: mechanisms, and analytical and clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 38(2): 222-229

Lippi G, Schena F, Dipalo M, et al. (2012 b)) Troponin I measured with a high-sensitivity immunoassay is significantly increased after a half marathon run. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72: 467-70

Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS (2002) Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation* 105(5) : 595-601

Luchner A, Holmer St, Schunkert H, Regger GA (2003) Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl* 100 (50): A3314-3321

Lucía A, Morán M, Pérez M, Saborido A, Díaz E, Megías A, Chicharro JL (1999) Short-term effects of marathon running in master runners: no evidence of myocardial injury. *Int J Sports Med* 20(7): 482-486

Luger A, Deuster PA, Kyle SB, Gallucci WT, Montgomery LC, Gold PW, Loriaux DL, Chrousos GP (1987) Acute hypothalamic-pituitary-adrenal responses to the stress of treadmill exercise. Physiologic adaptations to physical training. *N Engl J Med* 316(21): 1309-1315

Mair J, Genser N, Morandell D, Maier J, Mair P, Lechleitner P, Calzolari C, Larue C, Ambach E, Dienstl F, Pau B, Puschendorf B (1996) Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction. *Clin Chim Acta* 245(1): 19-38

Mair J, Schobersberger W, Koller A, Bialk P, Villiger B, Frey W, Puschendorf B (1997) Risk for exercise-induced myocardial injury for athletes performing prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol* 80(4): 543-544

- Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B (2001) The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 39(7): 571-588
- Mair J (2008) Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin Chem Lab Med* 46(11): 1507-1514
- Maron BJ (1993) Sudden death in young athletes. Lessons from the Hank Gathers affair. *N Engl J Med* 329(1): 55-57
- Maron BJ (2005) Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart: a clinical problem of increasing magnitude and significance. *Heart* 91(11): 1380-1382
- Maron BJ (2009) Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy from athlete's heart physiological remodelling: clinical significance, diagnostic strategies and implications for preparticipation screening. *Br J Sports Med* 43(9): 649-656
- Martinez-Rumayor A, Richards Am, Burnett JC, Januzzi JL Jr. (2008) Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol.* 101(3A): 3-8
- McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storror AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS (2002) B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 106(4): 416-422
- McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ (2005) The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol Metab* 16(10): 469-477
- McMullen JR, Jennings GL (2007) Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34(4): 255-262
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, McDonagh T, Sechtem U, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P; ESC Committee for Practice Guidelines (2012) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 14(8): 803-869

- Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Forster J, Oxborough D, Gaze D, Collinson P (2006) Novel application of flow propagation velocity and ischaemia-modified albumin in analysis of postexercise cardiac function in man. *Exp Physiol* 91(3): 511-519
- Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Oxborough D, Forster J, Gaze D (2007 a)) Altered left ventricular diastolic filling following a marathon is a reproducible phenomenon. *Int J Cardiol* 122(1): 87-89
- Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Simpson R, Florida-James G, Gaze D (2007 b)) Impact of repeated prolonged exercise bouts on cardiac function and biomarkers. *Med Sci Sports Exerc* 39(1): 83-90
- Middleton N, George K, Whyte G, Gaze D, Collinson P, Shave R (2008) Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 52(22): 1813-1814
- Mingels A, Jacobs L, Michielson E, Wodzig W, Dieijen-Visser M (2009) Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem* 55(1): 101-108
- Mingels AM, Jacobs LH, Kleijnen VW, Laufer EM, Winkens B, Hofstra L, Wodzig WK, van Dieijen-Visser MP (2010) Cardiac troponin T elevations, using highly sensitive assay, in recreational running depend on running distance. *Clin Res Cardiol* 99(6): 385-391
- Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE (1975) Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med* 82(4): 512-524
- Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350(7): 647-654
- Mukoyama M, Nakao K, Hosode K, Sugo S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yassue H, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H (1991) Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 87(4): 1402-1412
- Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H (1992) Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 10(9): 907-912
- Naylor LH, George K, O'Driscoll G, Green DJ (2008) The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth hypothesis'. *Sports Med* 38(1): 69-90
- Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ (2006) Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. *Circulation* 114(22): 2325-2333
- Neumayr G, Gaenger H, Pfister R, Sturm W, Schwarzacher SP, Eibl G, Mitterbauer G, Hoertnagl H (2001) Plasma levels of cardiac troponin I after prolonged strenuous endurance exercise. *Am J Cardiol* 87(3): 369-371

- Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Maurer A, Gaenger H, Sturm W, Hoernagl H (2002) Effect of the "Race Across The Alps" in elite cyclists on plasma cardiac troponins I and T. *Am J Cardiol* 89(4): 484-486
- Neumayr G, Pfister R, Mitterbauer G, Eibl G, Hoernagl H (2005) Effect of competitive marathon cycling on plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin T in healthy recreational cyclists. *Am J Cardiol* 96(5): 732-735
- Niemelä K, Palatsi I, Ikäheimo M, Airaksinen J, Takkunen J (1987) Impaired left ventricular diastolic function in athletes after utterly strenuous prolonged exercise. *Int J Sports Med* 8(2): 61-65
- Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K (2011) Current biochemistry, molecular biology and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 2011 57(2): 131-140
- Ogawa Y, Itoh H, Tamura N, Suga S, Yoshimasa T, Uehira M, Matsuda S, Shiono S, Nishimoto H, Nakao K (1994) Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene. *J Clin Invest* 93(5): 1911-1921
- Ogawa Y, Tamura N, Chusho H, Nakao K. (2001) Brain natriuretic peptide appears to act locally as an antifibrotic factor in the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 79(8):723-729
- Ohba H, Takada H, Musha H, Nagashima J, Mori N, Awaya T, Omiya K, Murayama M (2001) Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. *Am Heart J* 141(5):751-758
- Ohtsuki I, Morimoto S (2008) Troponin: regulatory function and disorders. *Biochem Biophys Res Commun* 369(1): 62-73
- Oxborough D, Shave R, Middleton N, Whyte G, Forster J, George K (2006) The impact of marathon running upon ventricular function as assessed by 2D, Doppler, and tissue-Doppler echocardiography. *Echocardiography* 23(8): 635-641
- Pagourelias ED, Giannoglou G, Kouidi E, Efthimiadis GK, Zorou P, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG, Geleris P, Mikhailidis DP (2010) Brain natriuretic peptide and the athlete's heart: a pilot study. *Int J Clin Pract* 64(4): 511-517
- Pagourelias ED1, Efthimiadis GK, Kouidi E, Zorou P, Giannoglou G, Deligiannis A, Athyros VG, Karagiannis A, Geleris P (2013) Efficacy of various "classic" echocardiographic and laboratory indices in distinguishing the "gray zone" between athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. *Echocardiography* 30(2): 131-139
- Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG, Frampton CM, Richards AM (2009) Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 11(9): 832-839
- Panteghini M (2002) Acute coronary syndrome: biochemical strategies in the troponin era. *Chest* 122(4): 1428-1435

Panteghini M (2009) Assay-related issues in the measurement of cardiac troponins. *Clin Chim Acta* 402(1-2): 88-93

Parmacek MS, Solaro RJ (2004) Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog Cardiovasc Dis* 47(3): 159-176

Perrault H, Péronnet F, Lebeau R, Nadeau RA (1986) Echocardiographic assessment of left ventricular performance before and after marathon running. *Am Heart J* 112(5): 1026-1031

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al (1992) Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 327(10): 669-677

Piérard LA, De Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE (1990) Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 15(5): 1021-1031

Pokan R, Ocenasek H, Hochgatterer R, Miehl M, Vonbank K, Von Duvillard SP, Franklin B, Würth S, Volf I, Wonisch M, Hofmann P (2014) Myocardial dimensions and hemodynamics during 24-h ultraendurance ergometry. *Med Sci Sports Exerc.* 46(2): 268-275

Pop GA, Cramer E, Timmermans J, Bos H, Verheugt FW (2006) Troponin I release at rest and after exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy and the effect of betablockade. *Arch Cardiol Mex* 76(4): 415 - 518

Potter LR, Abbey-Hosch S, Dickey DM (2006) Natriuretic peptides, their receptors and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 27(1): 47-72

Potter LR (2011) Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* 278(11): 1808-1817

Prior DL, La Gerche A (2012) The athlete's heart. *Heart* 98(12): 947-955

Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C (2009) Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 361(9): 858-867

Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 22(17): 1527-1560

Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, Choi KM, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM, Kim RJ (2001) Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 103(23): 2780-2783

Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. (1998) *Clin Chem* 44(9): 1919-1924

Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS (1999) Cardiac troponin T and I, echocardiographic [correction of electrocardiographic] wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *Am J Cardiol* 83(7): 1085-1089

Rowe WJ (1991) A world record marathon runner with silent ischemia without coronary atherosclerosis. *Chest* 99(5): 1306-1308

Rowe WJ (1993) Endurance exercise and injury to the heart. *Sports Med* 16(2): 73-79

Saenz AJ, Lee-Lewandrowski E, Wood MJ, Neilan TG, Siegel AJ, Januzzi JL, Lewandrowski KB (2006) Measurement of a plasma stroke biomarker panel and cardiac troponin T in marathon runners before and after the 2005 Boston marathon. *Am J Clin Pathol* 126(2): 185-189

Salvagno GL, Schena F, Gelati M, Danese E, Cervellin G, Guidi GC, Lippi G (2014) The concentration of high-sensitivity troponin I, galectin-3 and NT-proBNP substantially increase after a 60-km ultramarathon. *Clin Chem Lab* 52(2): 267-272

Saraste A (1999) Morphologic criteria and detection of apoptosis. *Herz* 24(3): 189-195

Saravia SG, Knebel F, Schroeckh S, Ziebig R, Lun A, Weimann A, Haberland A, Borges AC, Schimke I (2010) Cardiac troponin T release and inflammation demonstrated in marathon runners. *Clin Lab* 56(1-2): 51-58

Sasse S, Brand NJ, Kyprianou P, Dhoot GK, Wade R, Arai M, Periasamy M, Yacoub MH, Barton PJ (1993) Troponin I gene expression during human cardiac development and in end-stage heart failure. *Circ Res* 72(5): 932-938

Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B, Kindermann W (2002) Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 40(10):1856-1863

Scharhag J, Urhausen A, Herrmann M, Schneider G, Kramann B, Herrmann W, Kindermann W (2004) No difference in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) concentrations between endurance athletes with athlete's heart and healthy untrained controls. *Heart* 90(9): 1055-1056

- Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W (2005) Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J* 150(6): 1128-1134
- Scharhag J, Urhausen A, Schneider G, Herrmann M, Schumacher K, Haschke M, Krieg A, Meyer T, Herrmann W, Kindermann W (2006) Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc* 13(3): 388-397
- Scharhag J, George K, Shave R, Urhausen A, Kindermann W (2008 a)) Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. *Med Sci Sport Exerc* 40(8): 1408-1415
- Scharhag J, Shave R, George K, Whyte G, Kindermann W (2008 b)) Exercise-induced increases in cardiac troponin in endurance athletes: a matter of exercise duration and intensity? *Clin Res Cardiol* 97(1): 62-63
- Scharhag J, Knebel F, Kindermann W (2011) Schadet Marathonlaufen dem Herz? Ein Update. *Dtsch Z Sportmed* 62(9): 293-298
- Scharhag J, Löllgen H, Kindermann W (2013) Herz und Leistungssport: Nutzen oder Schaden? *Dtsch Arztebl* 110 (1-2): 14-24
- Scherr J, Braun S, Schuster T, Hartmann C, Moehlenkamp S, Wolfarth B, Pressler A, Halle M (2011) 72-h kinetics of high-sensitive troponin T and inflammatory markers after marathon. *Med Sci Sports Exerc* 43(10): 1819-1827
- Schulz O, Kromer A (2002) Cardiac troponin I: a potential marker of exercise intolerance in patients with moderate heart failure. *Am Heart J*. 144(2): 351-358
- Schulz-Knappe P, Forssmann K, Hrebst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG (1988) Isolation and structural analysis of „Urodilatin“ a new peptide of the cardiodilation-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr* 66(7): 752-759
- Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin Ch, Lazdunski (1992) A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 267(20): 13928-13932
- Scott JM, Esch BT, Shave R, Warburton DE, Gaze D, George K (2009) Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc* 41(1): 26-34
- Seals DR, Rogers MA, Hagberg JM, Yamamoto C, Cryer PE, Ehsani AA (1988) Left ventricular dysfunction after prolonged strenuous exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol* 61(11): 875-879

- Serrano-Ostáriz E, Legaz-Arrese A, Terreros-Blanco JL, López-Ramón M, Cremades-Arroyos D, Carranza-García LE, Izquierdo-Alvarez S, Bocos-Terraz P (2009) Cardiac biomarkers and exercise duration and intensity during a cycle-touring event. *Clin J Sport Med* 19(4): 293-299
- Serrano-Ostáriz E, Terreros-Blanco JL, Legaz-Arrese A, George K, Shave R, Bocos-Terraz P, Izquierdo-Álvarez S, Bancalero JL, Echavarri JM, Quilez J, Aragonés MT, Carranza-García LE (2011) The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. *Scan J Med Sci Sports* 21(2): 244-249
- Serrano Ostáriz E, López Ramón M, Cremades Arroyos D, Izquierdo Álvarez S, Catalán Edo P, Baquer Sahún C, Legaz Arrese A (2013) Post-exercise left ventricular dysfunction measured after a long-duration cycling event. *BMC Res Notes* May 26;6: 211
- Shah MR, Califf RM, Nohria A, Bhapkar M, Bowers M, Mancini DM, Fiuzat M, Stevenson LW, O'Connor CM (2011) The STARBRITE trial: a randomized pilot study of B-type natriuretic peptide-guided therapy in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 17(8): 613-621
- Sharma S, Elliott P, Whyte G, Jones S, Mahon N, Whipp B, McKenna WJ (2000) Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 86(2): 162-168
- Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J* 36(23): 1445-1453
- Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Ball D, Collinson P, Gaze D. (2002 a)) The cardiospecificity of the third-generation cTnT assay after exercise-induced muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 34(4): 651-654
- Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Ball D, Gaze DC, Collinson PO (2002 b)) Evidence of exercise-induced cardiac dysfunction and elevated cTnT in separate cohorts competing in an ultra-endurance mountain marathon race. *Int J Sports Med* 23(7): 489-494
- Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Gaze D, Collinson P (2004 a)) Altered cardiac function and minimal cardiac damage during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc* 36(7): 1098-1103
- Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Nimmo M, Layden J, Collinson P, Gaze D (2004 b)) The impact of prolonged exercise in a cold environment upon cardiac function. *Med Sci Sports Exerc* 36(9): 1522-1527
- Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Gaze D, Collinson P (2004 c)) Effect of prolonged exercise in a hypoxic environment on cardiac function and cardiac troponin T. *Br J Sports Med* 38(1): 86-88
- Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, Gaze D, Collinson PO. (2007) Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 39(12): 2099-106

- Shave R, Ross P, Low D, George K, Gaze D (2010 a)) Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans. *Int J Cardiol* 145(2):337-339
- Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, Gaze D, Thompson PD (2010 b)) Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 56(3): 169-176
- Shave R, Oxborough D (2012) Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays. *Prog Cardiovasc Dis* 54(5): 407-415
- Sherwood MW, Newby LK (2014) High-sensitivity troponin assays: Evidence, indications and reasonable use. *J Am Heart Assoc* 3(1)
- Siegel AJ, Silverman LM, Holman L (1981) Elevated Creatine Kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA* 246 (18): 2049-2051
- Siegel AJ, Sholar M, Yang J, Dhanak E, Lewandrowski KB (1997) Elevated serum cardiac markers in asymptomatic marathon runners after competition: is the myocardium stunned? *Circulation* 88(6): 487-491
- Siegel AJ, Lewandrowski EL, Chun KY, Sholar MB, Fischman AJ, Lewandrowski KB (2001) Changes in cardiac markers including B-natriuretic peptide in runners after the Boston marathon. *Am J Cardiol* 88(8): 920-923
- Siegel AJ, Januzzi J, Sluss P, Lee-Lewandrowski E, Wood M, Shirey T, Lewandrowski KB (2008) Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition. *Am J Clin Pathol* 129(5): 948-951
- Smith JE, Garbutt G, Lopes P, Pedoe DT (2010) Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and haematological markers used in the investigation of patients in the emergency department. *Br J Sports Med* 38(3): 292-294
- Stewart GM, Kavanagh JJ, Koerbin G, Simmonds MJ, Sabapathy S (2014) Cardiac electrical conduction, autonomic activity and biomarker release during recovery from prolonged strenuous exercise in trained male cyclists. *Eur J Appl Physiol* 114(1): 1-10
- Streng AS, de Boer D, van der Velden J, van Dieijen-Visser MP, Wodzig WK. (2013) Posttranslational modifications of cardiac troponin T: An overview. *J Mol Cell Cardiol* 63 (1): 47-56
- Stringer WW, Hansen JE, Wasserman K (1997) Cardiac output estimated noninvasively from oxygen uptake during exercise. *J Appl Physiol* 82(3): 908-912
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332(3): 78-81

- Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1990) C-Type natriuretic peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 20(2): 863-870
- Suttner SW, Boldt J (2004) Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 10(5): 336-341
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (2005) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26(11): 1115-1140
- Tabbibizar R, Maisel A (2002) The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnosis and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 17(4): 340-345
- Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Itoh Y, Saito Y, Nakao K (1996) Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol.* 28(8): 1811-1815
- Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, Kasahara M, Hashimoto R, Katsuura G, Mukoyama M, Itoh H, Saito Y, Tanaka I, Otani H, Katsuki M (2000) Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(8): 4239-4244
- Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kida O, Kitamura K, Kangawa K, Matsuo H, Eto T (1995) Exercise-induced secretion of brain natriuretic peptide in essential hypertension and normal subjects. *Hypertens Res* 18(2): 159-166
- Tate JR, Panteghini (2008) Measurement of cardiac troponins revisited. *Biochim Clin* 32(6): 535-546
- Tate JR, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Noble JE, Porter RA, Schimmel H, Wang L, Panteghini M; IFCC Working Group on Standardisation of Troponin I (2010) Standardisation of cardiac troponin I measurement: past and present. *Pathology* 42(5): 402-408
- Thompson PD (2004) D. Bruce Dill Historical lecture. Historical concepts of the athlete's heart. *Med Sci Sports Exerc* 36(3): 363-70
- Thompson PD, Apple FS, Wu A (2006) Marathoner's Heart? *Circulation* 114: 2306-2308
- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, Huber K, Plebani M, Biasucci LM, Tubaro M, Collinson P, Venge P, Hasin Y, Galvani M, Koenig W, Hamm C, Alpert JS, Katus H, Jaffe AS; Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care (2012 a)) How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 33(18): 2252-2257

- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S (2012 b)) Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 126(16): 2020-2035
- Tian Y, Nie J, Huang C, George KP (2012) The kinetics of highly sensitive cardiac troponin T release after prolonged treadmill exercise in adolescent and adult athletes. *J Appl Physiol* 113(3): 418-425
- Urhausen A, Scharhag J, Hermann M, Kindermann W (2004) Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultra-endurance events. *Am J Cardiol* 94(5): 696-698
- Van der Laarse A (2002) Hypothesis: troponin degradation is one of the factors responsible for deterioration of left ventricular function in heart failure. *Cardiovasc Res* 56(1): 8-14
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M (2004) Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 6(3): 261-268
- Vanoverschelde JL, Younis LT, Melin JA, Vanbutsele R, Leclercq B, Robert AR, Cosyns JR, Detry JM (1991) Prolonged exercise induces left ventricular dysfunction in healthy subjects. *J Appl Physiol* 70(3): 1356-1363
- Vidotto C, Taschan H, Atamaniuk J, Pokan R, Bachl N, Müller MM (2005) Response of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cardiac troponin I (cTNI) to competitive endurance exercise in recreational athletes. *Int J Sports Med* 26(8): 645-650
- Vilela EM, Bastos JC, Rodrigues RP, Nunes JP (2014) High-sensitivity troponin after running - a systematic review. *Neth J Med* 72(1): 5-9
- Wang AY (2012) Clinical utility of natriuretic peptides in dialysis patients. *Semin Dial* 25(3): 326-333
- Weber W, Hamm Ch (2008) Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 92: 843-849
- Wedin JO, Henriksson AE (2015) Postgame elevation of cardiac markers among elite football players. *Scand J Med Sci Sports* 25(4): 495-500
- Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K, McKenna WJ (2000) Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc* 32(6): 1067-1072

Weeks KL, McMullen JR (2011) The athlete's heart vs. the failing heart: can signaling explain the two distinct outcomes? *Physiology (Bethesda)* 26(2): 97-105

Welsh RC, Warburton DE, Humen DP, Taylor DA, McGavock J, Haykowsky MJ (2005) Prolonged strenuous exercise alters the cardiovascular response to dobutamine stimulation in male athletes. *J Physiol* 569(Pt 1): 325-330

Whyte G, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K, McKenna WJ (2000) Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc* 32(6): 1067-1072

Whyte G, George K, Shave R, Dawson E, Stephenson C, Edwards B, Gaze D, Oxborough D, Forster J, Simson R (2005) Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. *Clin Sci (lond)* 108(1): 73-80

Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, Füchtbauer EM, Dohrmann U, Beyersdorf F, Radicke D, Holubarsch CJ (2000) Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 102(25): 3074-3079

Wilhelm M, Zueger T, De Marchi S, Rimoldi SF, Brugger N, Steiner R, Stettler C, Nuoffer JM, Seiler C, Ith M (2014) Inflammation and atrial remodeling after a mountain marathon. *Med Sci Sports* 24(3): 519-525

Wiviott SD, de Lemos JA, Morrow DA (2004) Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 34(2): 119-128

Woodcock EA, Du XJ, Reichelt ME, Graham RM (2008) Cardiac alpha 1-adrenergic drive in pathological remodelling. *Cardiovasc Res* 77(3): 452-462

Woodard GE, Rosado JA (2007) Recent advances in natriuretic peptide research. *J Cell Mol Med* 11(6): 1263-1271

Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, Bodor G (1998) Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem* 44(Pt 1): 1198-1208

Wu AH, Christenson RH (2013) Analytical and assay issues for use of cardiac troponin testing for risk stratification in primary care. *Clin Biochem* 46(12): 969-978

Yamazaki H, Senju Y, Kinoshita N, Katsukawa F, Onishi S (2000) Plasma brain natriuretic peptide in athletes. *Am J Cardiol* 85(11): 1393-1394

Zakynthinos E, Kiropoulos T, Gourgoulisanis K, Filippatos G (2008) Zakynthinos E, Kiropoulos T, Gourgoulisanis K, (2008) Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and noncardiac diseases. *Heart Lung* 37(4): 275-285

Zhao ZQ, Vinten-Johansen J (2002) Myocardial apoptosis and ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 55(3): 438-455

VII. Publikationen

Scharhag J, Rau S, Mehlen J, Meyer T, Urhausen A, Kindermann W (2007) Standardisierte Untersuchung des belastungsinduzierten BNP-Anstiegs bei Athleten mit und ohne Sportherz sowie gesunden Kontrollprobanden. Dtsch Z Sportmed (58) 274; 196

VIII. Danksagung

Ich möchte Herrn Prof. em. Dr. med. Kindermann dafür danken, dass er mir diese Dissertation ermöglicht hat.

Herrn Prof. Dr. med. Scharhag bin ich für seine Unterstützung bei der Durchführung des praktischen Teiles zu Dank verpflichtet. Durch seine konstruktive Kritik beim Gegenlesen der Arbeit und seine kontinuierliche Motivation konnte der Abschluss meines „Langzeitprojektes“ nach so langer Zeit noch realisiert werden.

Darüber hinaus möchte ich mich beim Sportärzteverband Saar e.V. für die finanzielle Unterstützung im Rahmen eines Stipendiums bedanken.

Auch Herrn Dr. med. Pradarutti gilt mein Dank für seine kollegiale Meinung bei der Durchsicht der Arbeit.

Meinen besonderen Dank richte ich an meine Lebenspartnerin Frau Sabrina Rinck, die mir gerade zum Ende dieser Arbeit trotz zahlreicher Entbehrungen zu jeder Zeit in jeglicher Hinsicht zur Seite stand und mir so die Fertigstellung ermöglichte.

Nicht zuletzt gebührt meinen Eltern Dank dafür, dass sie mir die Ausbildung ermöglichten und mich in vielfältiger Weise unterstützten.

